Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Über das Verhalten der Konzentration von Beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat, Adenosindiphosphat, Zink und Magnesium in der Leber, sowie Creatinphosphat, Zink und Magnesium im Gehirn der Ratte nach experimenteller Verbrennung bei 250° C und hochdosierter initialer Therapie mit Dexamethason

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ernst Jürgen Sattler
aus Backnang

1983

UNIV. LEIDEN

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Über das Verhalten der Konzentration von Beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat, Adenosindiphosphat, Zink und Magnesium in der Leber, sowie Creatinphosphat, Zink und Magnesium im Gehirn der Ratte nach experimenteller Verbrennung bei 250° C und hochdosierter initialer Therapie mit Dexamethason

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ernst Jürgen Sattler
aus Backnang

1983

Dekan: Professor Dr. W. FROMMHOLD

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. HELLER

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. DOMRES

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Auswirkung schwerer Verbrennungen auf den Organismus	3
2.1	Grundumsatz	3
2.2	Mikrozirkulationsstörungen und Permeabilitätssteigerung	5
2.3	Hormonelle Reaktion	6
2.4	Eiweißstoffwechsel	7
2.5	Fettstoffwechsel	7
2.6	Kohlenhydratstoffwechsel	9
2.7	Veränderungen der Leber nach Verbrennungen	10
2.8	Das Gehirn nach Verbrennung	13
3.	Dexamethason	16
3.1	Corticoide in der Verbrennungsbehandlung	16
3.2	Zur Pharmakokinetik des Dexamethason	18
3.3	Zur Pharmakokinetik nach Verbrennungen	19
3.4	Die Wirkungen des Dexamethason	20
4.	Die Rolle der untersuchten Parameter im Stoffwechsel, ihr Verhalten nach Verbrennungen, sowie Hypothesen über dessen Beeinflussung durch Dexamethason	23
4.1	Acetacetat und Hydroxybutyrat in der Leber	23
4.2	Das Verhalten von Adenosindiphosphat (ADP) in der Leber	28
4.3	Creatinphosphat (CrP) im Gehirn	31
4.4	Magnesium in Leber und Gehirn	34
4.5	Zink in Leber und Gehirn	38
5.	Die Methode der Untersuchung	44
5.1	Versuchstiere, Traumatisierung und Behandlung	44
5.2	Verbrennung der Tiere	45

UNIV. LIBRARY BIBL.

5.1.2 Berechnung der Körperoberfläche 46
5.2 Behandlung mit Dexamethason 46
5.3 Organentnahme 48
5.4 Anmerkungen zur Methode 49
5.4.1 Organentnahme 49
5.4.2 Narkose 51
5.4.3 Die Bezugsgrösse der Metabolitkonzentration 52
5.5.1 Acetacetat 53
5.5.2 Beta-Hydroxybutyrat 55
5.5.3 Adenosindiphosphat 56
5.5.4 Creatinphosphat 57
5.5.5 Zink und Magnesium 59
5.6 Statistische Methoden 59

6. Ergebnisse 61
6.1 Das Verhalten der Ketonkörper in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason 61
6.1.1 Acetacetat 61
6.1.2 Beta-Hydroxybutyrat 62
6.1.3 Summe der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat 64
6.1.4 Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat 65
6.2 Das Verhalten von Adenosindiphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung unter Theraphie mit Dexamethason 66
6.3 Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason 68
6.4 Das Verhalten von Magnesium und Zink in Leber und Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason 70
6.4.1 Magnesium in der Leber 70
6.4.2 Zink in der Leber 71
6.4.3 Magnesium im Gehirn 72
6.4.4 Zink im Gehirn 74
6.5 Letalität nach Verbrennungen und Dexamethasontherapie 75

7.	Diskussion der Ergebnisse	76
7.1	Das Verhalten der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason	76
7.2	Das Verhalten von Adenosindiphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason	79
7.3	Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason	81
7.4	Diskussion des Verhaltens von Zink und Magnesium in Gehirn und Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason	83
7.4.1	Magnesium	81
7.4.2	Zink	85
7.5	Die Letalität bei experimentell verbrannten Ratten unter Dexamethasontherapie	87
8.	Zusammenfassung	89
9.	Tabellen	91
10.	Literatur	98
	Danksagung	
	Lebenslauf	

7. Diskussion der Ergebnisse 76

7.1 Das Verhalten der Ratonzellpes Acetabulat und Hydroxybutyrat in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Oxamsäure 76

7.2 Das Verhalten von Adenosintriphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung 79

7.3 [illegible] 81

7.4 Diskussion [illegible] und Mag- nesium als [illegible] experimen- tellen Verbrennung mit Oxa- minsäure 81

7.4.1 Magnesium 81

7.4.2 Zink 85

7.5 Die Inaktivierung [illegible] Verbrennung 87

8. Zusammenfassung 89

9. Tabellen 91

10. Literatur 98

1. EINLEITUNG

Durch die Methode der modernen Intensivtherapie ist es gelungen, die erste Phase nach schweren Verbrennungsverletzungen weitgehend zu beherrschen. Die in der Folge entstehenden tiefgreifenden Veränderungen im gesamten Stoffwechsel, die unter dem Begriff der Verbrennungskrankheit (106) zusammengefasst werden, stellen jedoch weiterhin ein grosses Problem dar. Aber auch in der Frühphase, in der die Ursachen für die späteren Veränderungen gelegt werden, gibt es Sachverhalte, die der Klärung und erweiterter Therapiemöglichkeiten bedürfen.
Von einigen Autoren ist auf die Entstehung von Hirnödemen als Folge von Verbrennungen hingewiesen worden. Durch die erfolgreiche Behandlung des Schocks tritt dieses Problem jetzt mehr in den Vordergrund (6). So fand NÜBEL (135) bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle von an Verbrennungen Verstorbenen auffallend viele Hirn- und Lungenödeme. Zwar war die Verteilung über die Zeit nach der Verbrennung breit gestreut, doch unter Berücksichtigung der ersten Woche kann eine Häufung innerhalb der ersten Tage nach Verbrennung vermutet werden. Dies stimmt überein mit der nach schweren Verbrennungen gefundenen generalisierten Ödemneigung in den ersten zwei bis drei Tagen (106). Die Verwendung von Glucocorticoiden in der Verbrennungsbehandlung, über die seit Jahrzehnten eine Kontroverse bestand (siehe 3.1), erhält dadurch einen neuen Aspekt. Die Anwendung des stark glucocorticoid wirksamen Dexamethason wurde in den letzten Jahren für die Behandlung traumatisch bedingter Hirnödeme in die Diskussion gebracht, nachdem es sich bei tumor-bedingten Hirnödemen als wirksam erwiesen

hatte (152). GOBIET (70) konnte durch die Anwendung hoher Dosen gute Resultate bei traumatischen Hirnödemen erzielen.
Im Rahmen der Verbrennungsforschung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden deshalb Untersuchungen zur Wirkung des Dexamethason nach Verbrennungen eingeleitet. Dabei ging es einerseits darum, den Einfluß auf die Letalität zu prüfen, andererseits aber auch darum, zu untersuchen, inwieweit der Gesamtorganismus und das Stoffwechselgeschehen beeinflußt werden. Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Citratcyclus sowie einiger Elektrolyte (185) in bestimmten Organen wie Herz (167), Leber (103) und Gehirn (27) wurden geprüft.

Die diabetogene Wirkung der Glucocorticoide legten eine orientierende Untersuchung der Ketonkörperproduktion in der Leber nahe. Die Bedeutung der Metalle Zink und Magnesium für die Wundheilung und die Verteilungsstörungen dieser Elemente bei Verbrennungen ließen es sinnvoll erscheinen, nach dem Verhalten ihrer Konzentration in einigen Organen, insbesondere Leber und Gehirn, zu fragen. Die Bestimmung am Energiestoffwechsel beteiligter Metabolite, ADP und Creatinphosphat, sollte weitere Aufschlüsse über die Wirkung des Dexamethason vermitteln.

Bei den Untersuchungen wurde das von DOMRES (52) entwickelte und seit einigen Jahren an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bei experimentellen Verbrennungsuntersuchungen zugrunde gelegte Modell verwendet. Eine Vergleichbarkeit mit den anderen Untersuchungen ist damit gegeben.

2. Auswirkungen schwerer Verbrennungen auf den Organismus

2.1 Grundumsatz

Wie kein anderes Trauma ruft eine Verbrennung im gesamten Organismus schwere Veränderungen hervor. Der Wasser- und Elektrolythaushalt und damit verbunden auch der Kreislauf werden durch die Flüssigkeitsverluste in das Wundgebiet schwer beeinträchtigt. Aber auch der Stoffwechsel und schliesslich die Abwehr gegen Infektionen werden gestört.

Der Grundumsatz wird extrem gesteigert. Nur bei Tetanus und schweren Schädel-Hirn-Traumen kann Ähnliches beobachtet werden (106,144). Die Ursache für diese Steigerung des Energieumsatzes ist noch nicht endgültig geklärt. Mehrere Gründe sind für sein Entstehen verantwortlich gemacht worden. So ist. z.B. der Energieverlust durch Wasserverdunstung von der Wundoberfläche (45) ein wesentlicher Reiz zu erhöhter Energiebereitstellung.

Durch eine Verbrennung von 40% der Körperoberfläche gehen so pro Tag etwa 1740 kcal verloren (107). Damit kann erklärt werden, warum durch eine Erhöhung der Umgebungstemperatur der Verlust ebenso reduziert (50) werden kann wie durch Abdeckung der Wundoberfläche (47). Die Verdunstung kann allerdings nicht die einzige Ursache für die erhöhte Wärmeproduktion im Körper sein. In einer Untersuchung der Wirkung der Wundabdeckung fanden ZAWACKI et al. keine Veränderungen in der Wärmeproduktion (197). Ihre Abdeckungszeiträume dürften allerdings zu kurz sein, um daraus die allgemeine Schlußfolgerung zu ziehen, daß die Verdunstung keine Rolle spielt.

Eine zentrale Komponente der Grundumsatzsteigerung wird dadurch nahegelegt, daß diese durch Morphin-

narkose reduziert und durch gleichzeitigen Hirntod fast völlig ausgeschaltet wird (189, 76).

Der Verbrauch an Sauerstoff ist zwar nach Verbrennungen über lange Zeit erhöht (23, 199), trotzdem ist die Effektivität der oxidativen Prozesse in den ersten Tagen eingeschränkt, die Entstehung von Adenosintriphosphat (ATP) verringert (52). Der Blutspiegel des ATP ist 36 Stunden nach Verbrennung erniedrigt, der P/O - Quotient in den Mitochondrien sinkt. DOLECEK (49) vermutet als Ursache die Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung.Für den Grundumsatz nach Verbrennung nimmt CUTHBERTSON (46) einen phasenhaften Verlauf an: In der sogenannten Ebbe-Phase (die in etwa dem Verbrennungsschock entspricht) wird die Hitzeproduktion verringert, die Körpertemperatur und der Sauerstoffverbrauch sinken, Lactat häuft sich in Blut und Gewebe an, das Redoxpotential in Zellen und Mitochondrien wird zum reduzierten Zustand verschoben. Auf diese Phase folgt die Flut-Phase, das von CUTHBERTSON (46) so genannte "traumatische Fieber". Die Hitzeproduktion ist gesteigert, wobei die Energie vorwiegend aus dem Abbau der Aminosäuren bezogen wird. Dieses Phasenmodell bezieht sich auf Resultate aus Untersuchungen an Ratten. Bei Patienten können die Veränderungen in der Ebbe-Phase nicht im selben Ausmasse nachgewiesen werden. Die grössere Wärmekapazität und das höhere Verhältnis Volumen zu Oberfläche verhindern im menschlichen Körper den extremen Abfall in der Wärmebilanz wie bei den kleinen Tieren. Dies ist natürlich zu berücksichtigen, wenn Untersuchungen zu Verbrennungen, die an Ratten und anderen kleinen Tieren gewonnen werden, auf den Menschen übertragen werden sollen (83).

2.2 Mikrozirkulationsstörungen und Permeabilitätssteigerung

In der Verbrennungswunde und ihrer Umgebung werden Histamin, Prostaglandine und andere, die Permeabilität der Gefäßwände und Zellmenbranen beeinträchtigende Stoffe freigesetzt (7, 107). Durch proteolytische Enzyme, die ebenfalls freigesetzt werden, wird Eiweiß abgebaut und durch dessen Bruchstücke dann die Wasserbindungskapazität im Extrazellulärraum erhöht (200). Die Bildung eines Ödems ist die Folge.

Die permeabilitätsfördernden Stoffe werden nicht nur lokal, sondern auch systemisch wirksam. Der Histaminspiegel im Plasma erreicht innerhalb der ersten drei Stunden nach Verbrennung das zehnfache der Norm (107). Durch den Verlust an Elektrolyten und Albumin in das Wundgebiet sinkt der osmotische Druck des Plasmas. Es kommt im gesamten Organismus zu einer Ödemneigung am ersten Tag nach Verbrennung, je nach Schwere des Traumas länger oder kürzer anhaltend (24). Die Folge ist eine schlechtere Perfusion der Gewebe. Die Viskosität des Blutes erhöht sich (52), Erythrocyten-Sludge und Mikrothromben entstehen, durch das Ödem wird die Diffusionsstrecke für den Sauerstoff verlängert (107). Die Störung der Mikrozirkulation wird durch den Rückgang des Ödems nach etwa 2-3 Tagen nicht immer gebessert, wie HETTICH (92) in seiner Untersuchung der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimenteller Hautverbrennung (u.a. mit radioaktiv markierten Erythrocyten) nachweist. Auf die Bedeutung der generalisierten Ödemneigung für die Entstehung des Hirnödems und einer Leberschwellung wird noch eingegangen. Mit einer Rückresorbtion des Ödems ist etwa nach 24 Stunden zu rechnen (107).

2.3 Hormonelle Reaktion

Die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin ist nach Verbrennungen erhöht, die Werte können bis auf das 20-fache der Norm im Plasma ansteigen. Kreislaufzentralisation, Stimulierung des Stoffwechsels, Mobilisierung des Leberglykogens sind ihre wichtigsten Wirkungen (107).

Cortisol ist nach Verbrennungen ebenfalls erhöht, extrem hohe Werte werden bei moribunden Patienten gefunden (97, 121). Eine Überlastung der Nebennierenrinde nach schweren Verletzungen wird von REHN und WITHELAW (151) diskutiert. Eine unzureichende Reaktion nach großflächigen Verbrennungen wird von HARTENBACH und BORST (84) angeführt. Andere Autoren (15, 97, 121) finden bei weniger schwer verbrannten Patienten erhöhtes Cortisol in den ersten zwei Tagen nach Verbrennung. Blutungen, Infarzierungen und Nekrosen der Nebennieren treten nur in seltenen Fällen auf (107). Die Glucocorticoide steigern den Proteinkatabolismus und die Verwertung der daraus freiwerdenden Aminosäuren in der Gluconeogenese. Sie unterstützen die lipolytische Wirkung der Catecholamine. Die bisherigen Untersuchungen zum Verhalten von Glukagon und Insulin nach Verbrennungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Der Plasmaspiegel des Glukagon ist erhöht, das Maximum wird aber später erreicht als das der Glucocorticoide (15). Der Insulinspiegel ist, bezogen auf die Glucose im Blut, zu niedrig, der Quotient der Gegenspieler Insulin/Glukagon herabgesetzt. Die Wirkung des Glukagon auf den Glucose- und Fettstoffwechsel überwiegt (15, 184). Der log Insulin/Glukagon korreliert mit dem Glycerin, den freien Fettsäuren und den Ketonkörpern im Blut (15).
Die erhöhte Ausschüttung von Glukagon dürfte vorwiegend auf die Wirkung der Catecholamine zurückzuführen sein (191).

In den ersten 12 Stunden nach Verbrennung ist die Glucosetoleranz vermindert. Durch die Wirkung auf die alpha-Rezeptoren des Pankreas wird die Insulinausschüttung gehemmt (5), die Aufnahme von Glucose in die Zellen ist bei zusätzlicher Verabreichung von Insulin jedoch normal. In der Folge entwickelt sich dann aber eine Resistenz der Zellen gegen Insulin, die durch höhere Insulindosen nicht mehr im Sinne einer Erhöhung der nun normalisierten Glucoseaufnahme durchbrochen werden kann (174, 91). Das Wachstumshormon wird nach Verbrennungen im Plasma unverändert (15) oder leicht erhöht gefunden(51), im letzteren Fall mit einer eingeschränkten Reaktion auf Insulin-induzierte Hypoglykämie.

2.4 Eiweißstoffwechsel

Glucocorticoide und Glukagon erhöhen den Proteinabbau im Muskelgewebe und führen so zu einer Erhöhung der freien Aminosäuren im Blut (189). Diese werden in der Leber der Gluconeogenese zugeführt, ein nicht unbeträchtlicher Teil geht aber durch den Urin verloren (166). Der Harnstoffspiegel im Blut steigt und die Stickstoffbilanz wird negativ (143). Dazu kommt der Verlust von Albumin in das Wundsekret. Der Verlust an Serumproteinen kann bis zu 50 % betragen (107). Durch die Infusion von Glucose mit Insulin ist eine Verringerung des Proteinkatabolismus möglich (93).

2.5 Fettstoffwechsel

Nach Verbrennungen sind einige Parameter des Fettstoffwechsel im Plasma erhöht. Freie Fettsäuren, Glycerin, Triglyceride, Gesamtlipide, beta-Lipoproteine weisen Werte über Normalniveau am ersten Tag nach Verbrennung auf (16, 19) Catecholamine unter Mitwirkung der Glucocorticoide, stimulieren die Lipolyse. Die Freisetzung des

antilipolytisch wirkenden Insulins ist gemindert, s.o.. Fett wird zur Enegieproduktion verwendet. Die Kapazität zur Fettsäurenoxidation ist zwar erhöht (124), dennoch kommt es aber zu einem Anstieg der Ketonkörper im Blut(158). Durch die Fettsäurenoxidation kommt es zu einem erhöhten Anfall von Acetyl-CoA sowie Acyl-CoA-Thioestern. Letztere hemmen die Citratsynthase und führen so zu einem Aufstau des Acetyl-CoA, das so auf den Hydroxy-Methylglutaryl-Zyklus ausweicht und in Cholesterin (das ebenfalls nach Verbrennung im Plasma ansteigt) und Ketonkörper eingebaut wird (34, 109). BATSTONE et al. (15) können allerdings den Anstieg des Cholesterins bei Patienten nicht finden, ebenso BIRKE (23). Die Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut scheint dagegen von allen Autoren bestätigt zu werden (16).

2.6 Kohlenhydratstoffwechsel

Bei Patienten mit Verbrennungen von 20 bis 30 % der Körperoberfläche erfolgt nach BATSTONE et al. (15) eine Erhöhung der Glucose im Blut. Auch die Lactatkonzentration ist in den ersten drei Tagen signifikant erhöht. WILMORE (189) findet ebenfalls, allerdings sechs Tage nach Trauma, erhöhte Glucosewerte, die er auf eine verstärkte Gluconeogenese in der Leber zurückführt.

In einer experimentellen Untersuchung (der das selbe Modell wie dieser Untersuchung zugrunde liegt) stellt DOMRES (52) einen zweiphasigen Verlauf der Blutglucosekonzentration fest: Anstieg bis zur 12. Stunde, danach Abfall unter die Werte der Kontrollgruppe unverbrannter Tiere. Der Anstieg wird von DOMRES gedeutet als Mobilisierung, der folgende Abfall dann als Erschöpfung der Glykogen- und Glucosereserven.

Nach einer Verbrennung von 40 % der Körperoberfläche bei Schweinen finden WACHTEL et al. (184) ebenfalls 24 Stunden und 1 Woche nach Trauma erniedrigte Blutglucosewerte. Dies ist auch vergleichbar mit den Resultaten von BATSTONE et al. (15), die bei den schwerstverbrannten und septischen Patienten ebenfalls eine Hypoglykämie feststellen: Je schwerer das Trauma, desto eher sind die Reserven erschöpft.Auf einen Aspekt des Glucosestoffwechsels sei noch hingewiesen: Im Verbrennungsschock wird Glucose in der Peripherie zum großen Teil nur zu Lactat abgebaut, das dann in die Leber gelangt und dort wieder zu Glucose aufgebaut wird, die dann wieder ins Blut zurückkehrt. Die Energie für diesen Prozess stammt aus der Oxidation der Fettsäuren. Dieser CORI-Cyclus ermöglicht einen erhöhten Glucosekreislauf, ohne daß auf Aminosäuren zurückgegriffen

werden muß. Die geringe Effektivität dieses Prozesses trägt zur verstärkten Hitzeproduktion bei. Ein ähnlicher Cyclus wird für Alanin angenommen (37,188). Die Gluconeogenese aus Aminosäuren kann auf diese Weise auf etwa 10 % der erzeugten Glucose beschränkt werden (10). Auch nach Überwindung des Schockzustandes ist der CORI-Cyclus von Bedeutung. Wie WILMORE (189) berichtet, ist in der Verbrennungswunde die Lactatproduktion erhöht, der höchste Wert, das fünf-fache der Norm, wird etwa eine Woche nach Verbrennung erreicht und hält sich bis zum Ende der dritten Woche nach Verbrennung.
Auf die Wirkungen der Verbrennung auf den Citratcyclus wird im Zusammenhang der Darstellung der Ketonkörper noch eingegangen.

2.7 Veränderungen der Leber nach Verbrennungen

Neben der Schädigung durch Hypoxie in der Schockphase ist die Leber als Filter- und Entgiftungsorgan in besonderem Masse den zum Teil toxischen Substanzen aus dem zerstörten Gewebe ausgesetzt. Diese Substanzen, zu denen auch das Verbrennungstoxin, ein makromolekulares Lipoprotein (162), gehört, entfalten ihre Wirkung am Gerinnungssystem, am RES und an den Zellmembranen, insbesondere an den Leberepithelzellen (162).
Aus dem Verhalten der Leberenzyme im Blut kann auf eine Schädigung des Parenchyms geschlossen werden. Bei Patienten mit Verbrennungen zwischen 5 und 30 % der Körperoberfläche wurde ein Abfall der Serum-Cholinesterase nach zwei Tagen, ein Anstieg der SGOT zwischen vier und sechs Tagen, gefolgt von einem Anstieg der SGPT einen Tag danach als Anzeichen einer verzögert einsetzenden Leberschädigung gefunden (117). In einer experimentellen Untersuchung an Ratten konnte ein initialer Anstieg mit folgendem Abfall gegen Ende des ersten Tages im Plasmaspiegel der Cholinesterase

nachgewiesen werden (158). Die Serum-Cholinesterase scheint demnach schneller zu reagieren als die anderen Enzyme. Dies wird auch von anderen Autoren (24) berichtet.
Auf die generalisierte Ödemneigung scheint die Leber stark zu reagieren. ARTURSON (6) stellte bei seinen experimentellen Untersuchungen extreme Schwankungen am ersten Tag nach Verbrühung von 25 % der Körperoberfläche von Ratten fest. Der Wassergehalt stieg zunächst an, fiel dann aber so stark ab, daß nach einem Durchgang durch den Normalwert gegen die 12. Stunde am Ende des ersten Tages der Wassergehalt der Leber um 30 % vermindert war. Darauf folgte dann ein langsamer Wiederanstieg. Bei weiblichen Ratten mit ausgedehnten Verbrennungen fanden HEIJMANOVA et al. (89) nur geringe Veränderungen, nur nach 24 Stunden war eine Erhöhung signifikant. Ein Zusammenhang mit dem höheren Verhältnis Protein/DNA bei männlichen Tieren (die auch einen höheren Wassergehalt der Leber aufweisen), wie sie in der Untersuchung von CAMPBELL und KOSTERLITZ (38) berichtet wird, ist denkbar. Die exakte Bestimmung von Stoffwechselparametern wird dadurch natürlich sehr problematisch, da sich die Konzentration mit dem Wassergehalt ändert.
Abfall des Glykogengehalts der Leber wird in beiden Untersuchungen berichtet, die Wiederzunahme nach dem zweiten Tag bleibt bei ARTURSON (6) unter dem Normalwert, während HEIJMANOVA et al. (89) ein Schwanken über diesen Wert am vierten Tag finden. Der Proteingehalt ist bei den weiblichen Ratten am ersten Tag erhöht, schwankt dann aber um den Normalwert. Bezogen auf das Feuchtgewicht steigt das Protein auch bei den männlichen Tieren in den ersten drei Tagen (nicht aber, wenn es auf das Gesamtgewicht der Leber bezogen wird) an.

Die Triglyceride sind bei den weiblichen Tieren zunächst normal, steigen am zweiten Tag an, um dann abzufallen. Bei den männlichen Tieren nehmen die freien Fettsäuren und Triglyceride ab (bezogen auf Lebergesamtgewicht), vom zweiten Tag an dann wieder zu. Eine Parallele zum Ebbe-Flut-Modell von CUTHBERTSON (46) liegt nahe.
Morphologisch findet ARTURSON (6) am ersten Tag ein perisinusoidales Ödem, am zweiten und dritten Tag Vakuolen im Cytoplasma, Verlagerung von Kernchromatin an die Peripherie und Kernpyknosen in den perisinusoidalen Zellen.
Untersuchungen zum Verbrennungstoxin liefern weitere Aufschlüsse über das Schicksal der Leber nach Verbrennungstrauma. Eine Anreicherung des Toxins in der Leber kann nachgewiesen werden. Morphologische Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop ergeben: In den ersten drei Tagen Zerstörungen der fenestrierten Anteile der Sinusendothelzellen und Bildung sinusnaher Vakuolen, wie sie auch ARTURSON (6) fand. Diese Veränderungen sind als Anzeichen einer hypoxischen Störung zu werten. Zwischen dem fünften und siebten Tag treten dann die Veränderungen an den Mtichondrien in den Vordergrund, die von kleinen intramitochondrialen Vakuolen bis zu vollständiger vakuoliger Umwandlung reichten. Durch Verabreichung isolierten Toxins lassen sich diese letzteren, nicht aber die ersteren Veränderungen bei nichtverbrannten Tieren hervorrufen. Eine Störung des Energiestoffwechsels ist daraus zu erwarten (162,112). Die Toxinwirkung tritt demnach erst mit einer Latenz von drei - vier Tagen ein.
In Untersuchungen der Leber von fünf Tage zuvor verbrannten oder mit Verbrennungstoxin behandelten Ratten, die für kurze Zeit perfundiert wurden, wird eine Einschränkung der Glucoseausschüttung,

auch nach der Gabe von Lactat berichtet, dazu eine Verminderung der Harnstoffsynthese. Bei gleichem Adnonucleotidgehalt wie bei den Kontrolltieren ergibt sich ein erniedrigter ATP/ADP-Quotient. Die Quotienten von Lactat/Pyruvat sowie Hydroxybutyrat/Acetatcetat sind im Gewebe deutlich niedriger als in der unbehandelten und untraumatisierten Kontrollgruppe (11).
Das Ausmaß der Veränderungen ist von der Menge des applizierten (oder durch Verbrennung entstandenen) Toxins abhängig (158). Ein wesentlicher Faktor bei der Wirkung des Toxins ist nach SCHOEL-MERICH et al. (161) die Störung der oxidativen Phosphorylierung, weniger der Einfluß auf einzelne Enzyme.

2.8 Das Gehirn nach Verbrennungen

Wenige Stunden nach einer schweren Verbrennung können Zeichen eines erhöhten Hirndrucks auftreten, insbesondere Kinder sind durch ein Hirnödem gefährdet (107, 144,181). Bei Ratten mit Verbrennungen von 20% der Körperoberfläche finden FAZEKAS et al. (58) einen Anstieg des freien Histamin im Gehirn mit einem Maximum nach zwei Stunden, Abfall und Wiederanstieg zum zweiten Tag, den höchsten Wert in der Beobachtungsperiode am fünften Tag. Das Histamin ist nach Meinung dieser Autoren mitverantwortlich für die morphologischen Veränderungen nach Verbrennungstrauma wie Hirnödem, perikapilläre Blutungen und Endothelzellablationen. Morphologische Untersuchungen zeigen weiter: Am ersten Tag intensives perivasculäres Ödem, Anschwellung der Astrocytenfortsätze um die Kapillaren, Eindringen von zuvor i.v. verabreichten Thorotrasts in das Cytoplasma. Eine Unterscheidung in vasogen oder cytotoxisch bedingte Schädigung ist also nicht möglich

(97),beide Aspekte sind erkennbar. Am dritten Tag findet sich auch in der Basalmenbransubstanz Thorotrast. Nach fünf Tagen sind die Kapillaren immer noch vermehrt durchlässig, Öffnung der tight junctions können beobachtet werden (13). Veränderungen, die auf eine Hemmung der ATpase-Aktivität hinweisen,können mit dem Elektronenmikroskop nicht ausgemacht werden, Die Beteiligung vasoaktiver Substanzen scheint gegenüber Veränderungen im Energiehaushalt im Vordergrund zu stehen (13). Diese Beobachtungen werden von NÜBEL (135), ebenfalls in einer experimentellen Untersuchung an Rattengehirnen, insoweit bestätigt, als auch er bei der Bestimmung des ATP-Gehalts keine Beeinträchtigung des Gehalts an diesem energiereichen Phosphat findet, ja sogar 12 Stunden nach Verbrennung eine Erhöhung feststellen kann. Ein Sauerstoffmangel, wie er etwa für einige Leberzellen vermutet werden kann (s.o.), scheint im Gehirn keine Rolle zu spielen. Der Feuchtigkeitsgehalt des Gehirns ist bei der NÜBEL'schen Untersuchung nach 12 Stunden um 1,5 % gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, nach 48 Stunden nicht mehr statistisch unterschiedlich, steigt aber dann wieder auf etwas höhere Werte nach 14 Tagen (wenn auch niedriger als der initiale Gipfel) an. Für die initiale Erhöhung des Feuchtigkeitsgehaltes macht NÜBEL vor allem gefäßaktive Substanzen, wie das Histamin, sowie die von KOSLOWSKI et al. (108) gefundenen Alkanale etc. verantwortlich. Auch das Verbrennungstoxin (162) kann eine Rolle spielen. Die oben erwähnten Beobachtungen (162) lassen jedoch vermuten, daß dieses erst für die Feuchtigkeitserhöhung ca. vier Tage nach Verbrennung verantwortlich ist, da in der Leber seine Wirkung ebenfalls erst nach einigen Tagen einzusetzen beginnt.

Die Frage nach der Verursachung des Hirnödems bei

Verbrennungen kann also noch nicht eindeutig beantwortet werden. Eine ausführliche Diskussion der Literatur zu diesem Thema findet sich in der Untersuchung von NÜBEL (135).

3. Dexamethason

3.1 Corticoide in der Verbrennungsbehandlung

Es ist nicht Aufgabe dieser Abhandlung, die gesamte Literatur zur Kontroverse über die Verwendung von Corticoiden bei der Behandlung von Verbrennungen dazustellen und zu diskutieren. Einige Hinweise sollen genügen.

In den 50er Jahren untersuchten REHN und WHITELAW (151) die Wirkung von Cortison und ACTH bei Verbrennungen. Die Motivation dazu ergab sich für sie aus der Entdeckung von Schädigungen der Nebennierenrinde nach Verbrennungen. Diese führten sie neben toxischen Wirkungen vor allem auf eine Überlastung zurück, die durch Gabe von Cortison kompensiert werden könnte. Auf Gabe von Cortison (200-300 mg/die) fanden sie einen Rückgang der Intoxikationserscheinungen, Normalisierung der Körpertemperatur und der Pulsfrequenz. Unter ACTH-Gabe beobachteten sie keine Einschränkungen der Wundheilung, ja, bei Absetzen des ACTH ergab sich eine Verzögerung der Granulation.

Andere Autoren kommen aufgrund von Untersuchungen zum Plasma-Cortisol-Spiegel zu dem Schluß, daß eine Gabe von Glucocorticoiden nicht indiziert ist (120). Gegen die Verwendung von Glucocorticoiden spricht auch ihre hemmende Wirkung auf das Immunsystem, die die Lage der Patienten weiter verschlechtert und die Einschränkung der Wundheilung durch die Fibroblastenhemmung und die Störung der Kollagensynthese. Die Schädigung der Nebennieren durch die Verbrennung dürfte auch nicht so häufig sein, wie in der zuerst erwähnten Arbeit angenommen wurde. NÜBEL (135) findet bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle von Verbrennungstoten 1 Nebennierenmarksnekrose und 2 Hypophysennekrosen bei 30 Patienten. Manche Autoren empfehlen daher die Gabe von Glucocorticoiden bei Verbrennung nur

im Zusammenhang mit einem septischen Geschehen (108).
Für die Gabe von Glucocorticoiden sprechen sich HARTMANN und BORST (85) aus, die bei Verbrennungen über 20 % der Körperoberfläche eine unzureichende hormonale Stressreaktion fanden.
Gute Erfolge in der Anwendung hoher Dosen von Hydrocortison (20 - 50 mg/kg KG) in den ersten zwei bis drei Tagen nach schweren Verbrennungen berichten CHIARADIA et al. (42). Verbesserung der Kreislaufverhältnisse, der Diurese und eine Schutzwirkung auf die Zellen einiger Organe gegen Ischämie, Hypoxie und Ödembildung sind die Gründe, die sie für die Therapie anführen. Sie bevorzugen Corticoide mit kurzer Halbwertzeit, da sie die Wirkung auf die Wiederbelebungsphase beschränkt wissen wollen, um so die Störung des Immunsystems und der Wundheilung so gering wie möglich zu halten.
Zur Hemmung der Entzündungsreaktion, überschiessender Exsudation und Resorbtion toxischer Produkte sowie wegen der kapillarabdichtenden Wirkung empfiehlt GRABNER (72) die Gabe einer hohen Dosis von Prednison (2 000 mg) am ersten Tag. Eine der Begründungen ist auch die prophylaktische Wirkung der Glucocorticoide gegen drohendes Hirnödem.
Die Verwendung von Glucocorticoiden bei Gehirnödem infolge von Tumoren hat sich seit einiger Zeit bewährt, ohne daß jedoch der Wirkungsmechanismus ganz geklärt wäre, wenn auch anzunehmen ist, daß der stabilisierende Effekt auf die Zellmembran hierbei eine grössere Rolle spielen dürfte als die Stoffwechselwirkung (151). Über die Wirksamkeit bei traumatischen Hirnödemen bestehen kontroverse Auffassungen (87). GOBIET (70) kann bei traumatischen Hirnödemen mit hohen Dosen von Dexamethason (144 mg am ersten Tag) eine positive Wirkung auf den Hirndruck

feststellen. Elektrolyte, Blutzucker und Wundheilung sind bei seinen Untersuchungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe kaum verändert. Der Mechanismus der Wirkung läßt sich jedoch nicht eindeutig feststellen. Klinische Besserung ist teilweise schon vor Reduktion des Hirndrucks erkennbar.
Diese Entdeckung der guten therapeutischen Wirkung der hochdosierten Dexamethasontherapie führen zu der Frage nach den Folgen einer Dexamethasonverabreichung in hohen Dosen bei Verbrennungen.

3.2 Zur Pharmakokinetik des Dexamethason

Die Resorption des Dexamethason-Phosphat-Esters erfolgt nach i.m. Gabe so rasch, daß die Eliminationskurven bei i.m. und i.v. Gabe fast identisch sind. Der Ester wird durch Hydrolyse ebenfalls sehr schnell gespalten. Schon nach 10 Min. erreicht der Dexamethason-Alkohol,der die wirksame Form darstellt, den höchsten Spiegel im Plasma. Die Hydrolyse erfolgt in vivo 25 mal schneller als im Blut in vivo, woraus auf eine Beteiligung des Parenchyms hochperfundierter Organe geschlossen werden kann (82). Die Plasma-Eiweiß-Bindung dürfte beim Menschen zwischen 80 und 90 % liegen (87), bei Ratten wurde ein Wert von 88,6 $\pm$ 3,4 % gefunden (182), im letzteren Fall auch unabhängig davon,ob die Tiere poteinarm ernährt waren oder nicht. Die Bindung erfolgt an ein spezifisches alpha-1 Globulin (MG 56 000), das eine hohe Affinität, aber eine niedrige Bindungskapazität für Glucocorticoide hat. Der Rest wird an Albumin gebunden, dessen Affinität zwar geringer, dafür aber die Kapazität höher ist. Bei Erhöhung des Cortisolspiegels (und so zu erwarten auch bei Dexamethason) steigt so vorwiegend das albumingebundene und das freie Cortisol an, während das an Globulin gebundene relativ abnimmt (87).
Im Liquor erreicht Dexamethason im Vergleich zu Prednisolon einen höheren und im Vergleich mit Cortisol einen länger andauernden Spiegel. Das Maximum wird etwa 4 Stunden nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 1/6 der Plasmakonzentration.

Der Abfall ist langsam, nach 24 Stunden sind noch 2/3 der Maximalkonzentration zu finden (65). Die Plasma-Halbwertszeit beträgt bei Männern um 200, bei Frauen 142 Min., wie TSUEI et al. (179) in einer Untersuchung mit einer Dosis von etwa 0,1 mg/kg KG berichten. Da die Clearance bei beiden Geschlechtern gleich ist, scheint die Differenz im Körpergewicht der entscheidende Faktor zu sein. Nur 2,6 % der gegebenen Dosis erscheinen unverändert im Urin, was eine starke Beteiligung der Leber nahelegt. TSUEI et al. (179) vermuten, daß nur der frei im Plasma vorliegende Teil der Dexamethasonmenge in der Leber metabolisiert wird. Für Ratten finden VARMA und MULAY (182) eine Halbwertszeit von 5,4 Stunden bei einer Dosis von 1 mg/kg KG, von 3,9 Stunden bei einer Dosis von 2 mg/kg KG, was eine Abhängigkeit von der applizierten Menge deutlich macht. Mit einer extrem kleinen Dosis findet ENGLISH (56) ebenfalls bei Ratten nach 4 Tagen 31% der verabreichten Dosis im Urin, 25 % in den Faeces. Der größte Teil der Urin-Fraktion ist nicht konjugiert, ein großer Teil davon völlig unverändert, der größte metabolisierte Anteil wird von 6-Hydroxydexamethason gestellt. Bei Patienten findet HAQUE (82) auch einen großen Anteil der unkonjugierten Substanzen im Urin, vorwiegend am C-6 Atom hydroxyliert.
Die biologische Halbwertszeit ist länger als die pharmakokinetische und beträgt etwa 36 - 72 Stunden (87), die Cushing-Schwellen-Dosis beim Menschen beträgt 1,5 mg/die (63).

3.3 Zur Pharmakokinetik nach Verbrennungen

Verbrennungen rufen Veränderungen im gesamten Organismus hervor, und deshalb ist auch mit Störungen der normalen Pharmakokinetik zu rechnen. Mehrere Faktoren sind dabei zu berücksichtigen. Leber und Niere werden geschädigt, Plasmaeiweiß geht in das Wundsekret verloren und steht zur Bindung nicht mehr zur Verfügung. Die Wirkung kann durch Verlust von Rezeptoren (Katabolismus, vgl. (182)) beeinträchtigt sein.

Die Folgen der einzelnen Veränderungen können sich gegenseitig steigern, aber auch aufheben: Die Creatininclearance ist bei manchen Verbrennungspatienten eingeschränkt, durch Prostaglandine und Glukagon (die bei Verbrennung erhöht im Plasma auftreten) wird die glomeruläre Filtrationsrate jedoch gesteigert. So kommen SAWCHUK et al. (157) bei einer Untersuchung der Pharmakokinetik bei Verbrennungen zu keinem eindeutigen Ergebnis, die Reaktionsbreite ist individuell zu groß. Dazu kommen Faktoren, die nur schwer aufzuklären sind. So findet z.B. DAVYDOV (48) bei verbrannten Menschen und Kaninchen einen höheren Cortisolspiegel im Wundexsudat als Cortison. Eine unterschiedliche Aufnahmekapazität scheint vorzuliegen (48).
Angesichts der vorliegenden Literatur können nur vage Voraussagen über die Veränderung der Pharmakokinetik des Dexamethason bei Verbrennungen gemacht werden. Die bei dieser Untersuchung verabreichte Menge ist jedoch so groß gewählt (vgl. 3.1), daß mit einer Wirksamkeit gerechnet werden kann.

3.4 Die Wirkungen des Dexamethason

Gegenüber Cortisol hat Dexamethason eine 30fach stärkere glucocorticoide und damit antiinflammatorische Wirkung. Die mineralocorticoide Wirkung ist dagegen so klein, daß sie meist schlicht mit 0 angegeben wird (63).
In der Frühphase einer Entzündung erfolgt Hemmung der Ödementwicklung, der Freisetzung von Hydrolasen aus Lysosomen (87), der Freisetzung von Prostaglandinen, (auch deren Vorläufer Arachidonsäure), der Produktion und Abscheidung von Fibrin durch die Fibroblasten (63). Zell- und Kapillarmembranen werden durch Einlagerung und Reaktion mit durch Toxinwirkung entstehenden Lipidperoxiden stabilisiert. Die Zahl der eosinophilen Granulozyten und der Lymphozyten verringert sich, die Migration und die Phagozytosefähigkeit der Leukozyten wird eingeschränkt, die Gesamtleukozytenzahl und die Anzahl der Thrombozyten (verstärkte Ausschwemmung aus dem Knochenmark), nehmen allerdings zu.

Die Antikörperbildung wird gehemmt. Diese antiinflammatorische Wirkung ist an die Synthese hemmender Proteine gebunden. Dies zeigt sich daran, daß bei proteinarm ernährten Ratten die antiinflammatorische Wirkung gegenüber einer Vergleichsgruppe abgeschwächt ist (182). In der Spätphase der Entzündung steht der Einfluß der Glucocorticoide auf die DNA-Synthese und die Zellteilung im Vordergrund. Die Proliferation der Kapillaren und der Fibroblasten, sowie die Kollagenbildung und die Vernarbung sind reduziert (177), die Wundheilung verschlechtert. Beim Schock verstärken die Glucocorticoide die Wirkung der Catecholamine auf das Gefäßsystem in niedrigen Dosen, in hoher Dosierung haben sie dagegen einen vasodilatierenden Effekt. (63).

Den Einfluß auf Stoffwechselvorgänge üben die Glucocorticoide über die Induktion der Synthese von Enzymen, die Aktivierung von Enzymen durch Anlagerung (Konformationsänderung), sowie durch Interaktion mit den Membransystemen aus (87). Die Lipolyse wird durch Glucocorticoide gesteigert, neben einer permissiven Wirkung auf den lipolytischen Effekt der Catecholamine (72) können die Glucocorticoide auch direkt steigernd wirken (118). Die Verstärkung des Ca-Einstroms in die Fettzellen wird als Wirkungsmechanismus vermutet (101). Die Domäne der Glucocorticoide ist jedoch die Gluconeogenese. Zum Schutz der glucoseabhängigen Gehirnfunktion wird die Glucoseproduktion in der Leber stimuliert, die Utilisation in der Peripherie durch Hemmung der Aufnahme (Fettgewebe, Haut, Fibroblasten) und der Aktivität glucoseabbauender Enzyme vermindert. In der Leber wird die Synthese gluconeogenetischer Enzyme induziert. Die Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, die Fructose-1,6-Diphosphat-Phosphatase und die Glucose-6-Phosphat-Phosphatase werden mit einer Latenz von etwa 6 Stunden vermehrt bereitgestellt. Schneller ist die Wirkung auf die Mitochondrien, in denen der Umsatz der Pyruvat-Carboxylase, die die Umwandlung von Pyruvat zu Oxalacetat katalysiert, beschleunigt wird (178).

Andererseits werden einige Enzyme des Glucoseabbaus gehemmt, so die Pyruvat-Kinase (99) und der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex, der den Abbau von Pyruvat zu Acetyl-CoA, und damit dessen Einschleusung in den Citratcyclus, bewirkt (87). Der Aufbau von Glucose aus Pyruvat - und damit aus Lactat - ist unter Wirkung der Glucocorticoide verstärkt. Damit wird auch der CORI-Cyclus vermehrt in Anspruch genommen: Lactat aus dem peripheren Gewebe wird in der Leber wieder zu Glucose aufgebaut, die dann wieder in die Peripherie transportiert wird (7, 165). Im Muskel- und Knochengewebe wird durch die Glucocorticoide der Abbau von Proteinen eingeleitet, der Substrate für die Gluconeogenese aus Aminosäuren in der Leber liefert. Die Aufnahme der Aminosäuren in die Leber wird erleichtert, Transaminasen und andere aminosäureabbauende Enzyme sind vermehrt, ebenso die Enzyme des Harnstoffcyclus (178). Die Synthese von Albumin in der Leber ist gehemmt (196). Die Kohlenstoffskelette der Aminosäuren werden in den Citratcyclus eingeschleust, zum Aufbau von Glucose verwendet oder in Ketonkörper umgewandelt. Die so entstehende Glucose wird zum Teil zum Glykogenaufbau verwendet. Der bei Schock gefundene Block von Zwischenstufen des Citratcyclus (165), der auch bei Verbrennungen auftreten kann (49, 125), scheint durch Glucocorticoide positiv beeinflußt zu werden. Bei Gabe von radioaktiv markierter Glucose im Entblutungsschock wurde eine Abnahme der ohne Therapie erhöhten Lactat- und Pyruvat-Aktivität und ein verstärkter Einbau in den Citratcyclus beobachtet (164). Die Bereitstellung von Citratcyclusintermediaten durch den Aminosäurenabbau und der erhöhte Anfall von Oxalacetat durch die Steigerung der Aktivität der Pyruvat-Carboxylase dürften dabei eine Rolle spielen.

Im Gehirn können Glucocorticoide die Erregbarkeit steigern, die Krampfschwelle für elektrische Reize mindern und Veränderungen im EEG hervorrufen (63).

4. Die Rolle der untersuchten Parameter im Stoffwechsel, ihr Verhalten nach Verbrennungen, sowie Hypothesen über dessen Beeinflussung durch Dexamethason.

4.1 Acetacetat und Hydroxybutyrat in der Leber

Die Ketonkörper beta-Hydroxybutyrat und Acetacetat sind in geringer Konzentration normale Bestandteile des Blutes. Sie entstehen in den Mitochondrien der Leber als Nebenprodukte des Fettsäurenabbaus (95). Die Abzweigung erfolgt auf der Stufe des Acetyl-CoA, an das, wie in der Cholesterinbiosynthese, ein weiteres Acetyl-CoA-Molekül angelagert wird, wodurch beta-Hydroxy-beta-Methylglutaryl-CoA entsteht. Über eine Lyasereaktion wird dann unter Freisetzung von Acetyl-CoA freie Acetessigsäure gebildet. Aus dieser kann durch spontane Decarboxylierung Aceton (dessen Rolle im Stoffwechsel hier vernachlässigt werden kann (86)) oder, unter Wirkung der beta-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase, beta-Hydroxybutyrat entstehen (33). In Muskel, Niere, Herz und Gehirn, sowie in einigen anderen Organen, können die Ketonkörper, (unter denen im folgenden beta-Hydroxybutyrat und Acetacetat verstanden werden), verwertet werden. Zwei Reaktionsabläufe werden als Abbauwege diskutiert: Durch die Acetoacetyl-CoA-Synthetase wird Acetacetat unter ATP-Verbrauch direkt mit CoA zu Acetoacetyl-CoA verbunden, das dann weiter abgebaut werden kann (33). Nach KREBS (111) spielt dieser Abbauweg jedoch nur eine geringe Rolle. Er macht die beta-Ketosäure-CoA-Transferase, die CoA von Succinyl-CoA abspaltet und mit Acetacetat verbindet, für die Einleitung des Ketonkörperabbaus verantwortlich. Die Weiterreaktion erfolgt dann durch die Acetoacetyl-CoA-Thiolase, woraus dann unter Aufnahme eines weiteren CoA zwei Acetyl-CoA-Moleküle entstehen. Succinyl-CoA ist, ebenso wie das entstehende Succinat, Zwischenprodukt des Citratcyclus. Bei einem Block desselben auf der Stufe des alpha-Ketoglutarats steht es nur noch in begrenztem Maße zur Verfügung.

Andererseits tritt Succinyl-CoA beim Abbau einiger Aminosäuren (Isoleucin, Valin, Threonin) als Zwischenprodukt auf und ist deshalb durch einen Proteinkatabolismus, (der auch durch Corticosteroide induziert wird), erhöht.

Das Schlüsselenzym für den Abbau der Ketonkörper ist die beta-Ketosäure-CoA-Transferase: Ihr Gehalt ist minimal in der Leber, sehr hoch in Niere und Herz, relativ hoch im Gehirn.

Der Gehalt des Gehirns beträgt zwar nur noch etwa 1/10 des Gehalts des Herzens, ist aber immer noch deutlich höher als der der Leber. Diese scheint demzufolge bei der Utilisation keine bemerkenswerte Rolle zu spielen (8

Bei vermehrtem Anfall von Ketonkörper kann die Abbaukapazität erhöht werden. Dabei ist es umstritten, ob dazu eine Enzyminduktion erforderlich ist. Der Untersuchung von GJEDDE und CRONE (69) entsprechend erfolgt im Hungerzustand eine Anpassung der Aufnahmefähigkeit für experimentell verabreichte hohe Dosen von Ketonkörpern. GOTTSTEIN et al. (74) stellen dagegen lediglich eine Abhängigkeit der Aufnahmekapazität von der Plasmakonzentration fest. HAWKINS et al. (86) zufolge ist dabei die Aufnahme von Acetacetat gegenüber beta-Hydroxybutyrat bevorzugt, die avD für Acetacetat ist für Rattengehirne doppelt so hoch wie die avD für beta-Hydroxybutyrat. Auch beim Menschen wird eine Induktion ketonkörperverwertender Enzyme diskutiert (pro (172), contra (110); vgl. auch Literatur in (37)), die Abhängigkeit der Aufnahme aus dem Blut und die Verwertung scheinen jedoch vorwiegend von der Konzentration im Plasma abzuhängen.

Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat ist Ausdruck des Redox-Zustandes der Cristae der Mitochondrien und, da ein gemeinsamer Pool an Nicotinadeninnucleotiden mit der Matrix besteht, (die durch das Glutamatdehydrogenasesystem repräsentiert wird), des gesamten Mitochondriums (186). Zum Cytoplasma besteht ein Gefälle des Redoxpotentials, die Mitochondrien sind stärker reduziert (18

Ein Austausch von Elektronen (mit dem Wasserstoffatom) ist über die Achse Ketoglutarat-Malat möglich.

Der Gehalt der Mitochondrien an Oxalacetat ist umso geringer, je stärker das Redoxpotential zur reduzierten Seite verschoben ist, d.h. je höher der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat ist.
In pathologischen Zuständen kann es nun zu einer Erhöhung der Ketonkörperbildung in der Leber kommen. Ausschlaggebend ist hierfür die Konzentration der Ausgangssubstanz der Acetacetatsynthese, des Acetyl-CoA. Unter bestimmten Bedingungen ist diese erhöht.
Eine Ketonämie ist mit einem erhöhten Spiegel freier Fettsäuren im Blut korreliert, dies wurde sowohl experimentell (25, 141), als auch klinisch bei diabetischen Patienten (173) gefunden. Durch gesteigerte Lipolyse fallen vermehrt freie Fettsäuren in der Leber an, die durch beta-Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut werden, dessen Konzentration ansteigt. Durch Insulinmangel (oder Resistenz, wie z.B. nach Verbrennungen; siehe 2.3) wird der Abfluß dieser Substanz in die Fettsäure-Synthese (über die Acetyl-CoA-Carboxylasereaktion) gehemmt. Auch die hohe Konzentration an Acyl-CoA-Verbindungen hemmen diesen Abflußweg, ebenso der Mangel an NADPH bei eingeschränkter Glucoseutilisation (33). Der Hauptabbauweg des Acetyl-CoA ist jedoch der Citratcyclus, in den das Acetyl-CoA durch Verknüpfung mit Oxalacetat durch die Citratsynthase eingeht. Diese Reaktion kann - und dies ist im Schock und unter anderen schweren Stoffwechselstörungen, wie z.B. auch nach Verbrennungen, der Fall - behindert sein (107, 49). Die Citratsynthase wird gehemmt durch: - Acyl-CoA-Verbindungen, die bei vermehrter Lipolyse in größerem Maße anfallen, - NADH, das bei mangelhafter Sauerstoffversorgung erhöht ist, - Acetoacetyl-CoA und -ATP (95).
An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen ist eine Untersuchung zum Verhalten des Citratcyclus in der Leber nach Dexamethasonbehandlung bei experimenteller Verbrennung in Vorbereitung und kann zur Ergänzung herangezogen werden (103).

Der Eintritt des Acetyl-CoA in den Citratcyclus kann auch durch einen Mangel an Oxalacetat - wie dies etwa bei der diabetischen Ketonämie der Fall ist, wo ein großer Teil des Oxalacetats durch die Gluconeogenese verloren geht - behindert sein.
Durch die Erhöhung des Verhältnisses Acetyl-CoA/CoA-SH wird nun die Acetyl-CoA-Acetyl-Transferase-Reaktion zur Seite der Acetoacetyl-CoA-Bildung hin begünstigt. Zwar wird durch hohe Konzentration von Acetyl-CoA und NADH die oxidative Decarboxylierung des Pyruvat zu Acetyl-CoA vermindert und damit seine Umwandlung in Oxalacetat begünstigt. Bei gesteigerter Gluconeogenese wird dieses jedoch zum Glucoseaufbau verwendet und steht für den Citratcyclus nicht mehr ausreichend zur Verfügung. Durch ADP wird die Pyruvatcarboxylase,die Pyruvat in Oxalacetat überführt, gehemmt. Ein Mangel an Oxalacetat tritt ein, wenn der Abfluß in die Gluconeogenese überwiegt. KREBS (111) kommt zu dem Schluß, daß bei der diabetischen Ketose die hohe Geschwindigkeit der Gluconeogenese vor allem durch die hohe Aktivität der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase bestimmt ist, die eine höhere Umsatzrate aufweist als die Pyruvatcarboxylase, die für die Bereitstellung von Oxalacetat aus Pyruvat sorgt. Oxalacetat kann schneller weiterverwertet werden, als es entstehen kann, ein Mangel tritt ein. Der antiketogene Effekt der Kohlenhydrate ergibt sich in diesem Zusammenhang als Resultat der Bereitstellung von Oxalacetat zur Einschleusung des Acetyl-CoA in den Citratcyclus.
Glucocorticoide stimulieren nun ebenfalls die Gluconeogenese und rauben damit dem Acetyl-CoA den zum Eintritt in den Citratcyclus erforderlichen Partner. Folglich müßten sie die Ketogenese weiter steigern. Doch dem scheint nicht so zu sein. Einer der Gründe dafür könnte in der Aktivierung der Pyruvat-Carboxylase durch die Glucocorticoide zu suchen sein.

Wird die Pyruvat-Carboxylase stärker aktiviert als die PEP-Carboxykinase, wird das Gleichgewicht zugunsten des Oxalacetats verschoben, der Eintritt des Acetyl-CoA in den Citratcyclus fällt nicht mehr gar zu schwer. Dazu kommt noch, daß durch den Proteinkatabolismus und die vermehrt anfallenden Aminosäuren - nur der kleinste Teil davon ist ketoplastisch - mehr Zwischenprodukte des Citratcyclus gebildet werden, der ja an seinem 'Ende' Oxalacetat bereit zu neuer Vereinigung mit Acetyl-CoA, freisetzt. Dies führt auch SCHUMER (165) an, der einen 'entblockenden' Effekt von Dexamethason auf den schocklädierten Citratcyclus findet. Dies ist auch in Übereinstimmung damit, daß durch Dexamethason der Gehalt der Aminosäuren im Blut nach Trauma verringert wird: Ihr Abbau und der Einbau der Bruchstücke in den Citratcyclus ist durch Dexamethason verstärkt, der Entzug aus dem Plasma und der weitere Abbau überwiegen die vermehrte Bereitstellung aus dem Proteinkatabolismus.
Nach einer experimentellen Verbrennung (Untersuchungsmodell wie in vorliegender Untersuchung) findet SCHICK (158) in den drei der Verbrennung folgenden Tagen erhöhte Ketonkörperkonzentrationen im Blut. Der höchste Wert wird nach 36 Stunden erreicht. Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat ist eine Stunde nach Trauma erhöht, fällt aber nach 24 Stunden unter den Normalwert und bleibt dort bis zum Ende der Beobachtungsperiode. SCHICK (158) verweist auf andere Autoren, die ebenfalls nach schweren Verletzungen einen Anstieg der Ketonkörper im Blut finden. Da die Leber der Ort der Ketonkörperbildung ist, ist dort mit einer höheren Konzentration zu rechnen, wenn der Blutspiegel ansteigt. Eine Erhöhung der Ketonkörper in der Leber bei gleichbleibendem Blutspiegel findet BARTON (11, 12) nach einem Tourniquet-Schock-Experiment bei Ratten. Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat steigt in seiner Untersuchung aber nur 1,5 Stunden nach Trauma auf Werte über dem Normalwert, und nur bei moribunden Tieren zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Quotienten.

Bei einer Untersuchung zur Wirkung des Verbrennungstoxins fanden SCHOELMERICH et al. (161) im Gewebe von Lebern, die sie nach Entnahme 95 Min. perfundierten, niedrigere Werte für die Quotienten Lactat/Pyruvat und Hydroxybutyrat/Acetacetat bei verbrannten Tieren als bei den untraumatisierten Kontrollen. Da auch die Lebern der Kontrolltiere niedrigere Werte für die Quotienten aufweisen, als sonst in der Literatur angegeben wird (196),und die gefundenen Werte auch zwischen der 60. und 95. Minute der Perfusion abnehmen, ist fraglich, wieweit diese Werte mit den Verhältnissen im lebenden Tier vergleichbar sind. Da die Lebern 5 Tage nach Verbrennung entnommen wurden, ist eine Übereinstimmung mit den von SCHICK (158) im Blut nach 3 Tagen gefundenen niedrigen Werten für den Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten naheliegend.

Für die Wirkungen des Dexamethason auf den Ketonkörperstoffwechsel in der Leber nach Verbrennungen lassen sich folgende Vermutungen anstellen:

Dexamethason hat in der Ratte eine starke lipolytische Wirkung (im Gegensatz zu Menschen (36)). Die vermehrt anfallenden Fettsäuren erhöhen die Ketonkörperproduktion über Vermehrung des Acetyl-CoAs.

Andererseits beschleunigt Dexamethason den Citratcyclus durch Bereitstellung von Zwischenprodukten aus dem Aminosäurenabbau und erhöht den Anfall von Oxalacetat durch Aktivierung der Pyruvatcarboxylase. Dadurch kann Acetyl-CoA vermehrt im Citratcyclus abgebaut werden, die Ketonkörperbildung wird verringert. Welcher der beiden Mechanismen stärker zur Geltung kommt, muß im Experiment bestimmt werden.

4.2 Das Verhalten von Adenosindiphosphat (ADP) in der Leber

Die Konzentration von ADP in der Leber kann unter zwei Aspekten betrachtet werden: Einmal bezüglich des Energiehaushaltes, zum Anderen bezüglich der Verteilung in die Kompartimente Cytoplasma und Mitchondrien.

Zusammen mit ATP und AMP gehört ADP zu den Adeninnucleotiden, deren Mengenverhältnis Ausdruck des energetischen Zustandes (der 'Energieladung') einer Zelle ist. Der Gehalt an ADP ist niedrig, sowohl in sehr energiereichen Zuständen (wenn überwiegend ATP vorliegt), als auch in sehr energiearmen Zuständen, (wenn AMP die vorherrschende Form der Adeninnucleotide ist). Letzteres ist aber kaum mehr mit einem Überleben der Zelle vereinbar, und so kann eine Erhöhung des Gehalts an ADP gegenüber dem physiologischen Zustand zunächst als Abnahme der Energieladung gedeutet werden (33).
Nach Verbrennungen wurde in Rattenlebern der Gehalt der Adeninnucleotide bestimmt. SCHOENENBERGER et al. (162) fanden in der schon erwähnten Untersuchung in 5 Tage nach Verbrennung entnommenen und 60 bzw. 95 Min. perfundierten Rattenlebern bei statistisch nicht signifikant verändertem Gesamtgehalt an Adeninnucleotiden einen deutlich niedrigeren Quotienten ATP/ADP, der auch im Verlaufe der Perfusion (im Gegensatz zur Kontrollgruppe) weiter abnahm (162). (Zur Problematik dieser Untersuchung siehe oben 4.2).
DOMRES (52) fand nach einer experimentellen Verbrennung von 20 % Körperoberfläche mit 250° C folgenden Verlauf des ATP-Gehalts der Leber: Anstieg schon in der ersten Stunde, Gipfel nach 12 Stunden, gefolgt von einem Abfall unter den Normalwert nach 48 Stunden. Im Blut wurde der höchste Anstieg schon in der ersten Stunde erreicht, der Abfall unter Normalniveau erfolgte nach 36 Stunden. Bis zum Ende der Beobachtungsperiode (3 Tage) erfolgte kein Anstieg mehr.
OGAWA und MATSUMOTO (139) fanden nach drittgradiger Verbrennung, ebenfalls bei Ratten, in der Leber ein Absinken des ATP-Gehaltes und einen Anstieg des ADP-Gehaltes nach 8 Stunden. Der Gesamtadeninnucleotidgehalt stieg nur nach 4 Stunden kurz an, normalisierte sich dann wieder. Die oxidative Phosphorylierung war auf 82 % der physiologischen Umsatzrate reduziert.

Die Verletzung war in dieser Untersuchung flächenmäßig größer (30 % KO), thermisch niedriger, (kochendes Wasser für 30 Sec.), als in der Untersuchung von DOMRES(52). Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse scheint dies aber nicht auszureichen.
ADP hat auf einige Enzyme eine steuernde Wirkung. So wird z.B. die Pyruvat-Carboxylase durch ADP gehemmt, die Isocitrat-Dehydrogenase aktiviert (111). Zusammen mit anorganischem Phosphat steigert ADP die Atmungskettenphosphorylierung, in der ADP selbst zu ATP aufgebaut wird. Diese Reaktion findet in den Mitochondrien statt und ist an das Vorhandensein eines partikulären Strukturelements und eines Kopplungsfaktors (33) gebunden. Unter bestimmten Umständen kann die Atmung (Übertragung der Elektronen auf den Sauerstoff) von der Phosphorylierung abgespalten sein. Sauerstoff wird verbraucht, ohne daß dafür ATP gebildet wird. OGAWA und MATSUMOTO (139) haben diese Einschränkung der oxidativen Phosphorylierung in der oben angeführten Untersuchung gefunden. Auch andere Autoren diskutieren das Eintreten dieser Störung nach Verbrennungen (49, 106). Eine Verringerung der ATP-Bildung ist die Folge, ADP häuft sich an.
Die Verteilung des ADP in der Zelle und ihren Kompartimenten Cytoplasma und Mitochondrium wird durch die Adenyltranslokase bestimmt. Diese hat für ADP unter physiologischen Bedingungen eine höhere Affinität als für ATP, was eine schnelle und bevorzugte Aufnahme von ADP in das Mitochandrium, (in dem dann die Phosphorylierung stattfindet), ermöglicht (102). Wie GARLAND (66) in einer Untersuchung fand, fällt bei hoher Umsatzrate der beta-Oxidation freier Fettsäuren der Gehalt des Gewebes an ATP, bei gleichbleibender Summe der Adeninnucleotide, ab. In den Mitochondrien steigt aber zugleich der ATP-Gehalt an (66)! Die Fettsäurenoxidation verringert so anscheinend die Affinität der Mitochondrien für ADP.

Da mindestens 80 % der Gesamt-Adeninnucleotide sich im extramitochondrialen Raum befinden, steigt demnach der Gehalt des Gewebes bei hoher Fettsäureoxidation - und der damit einhergehenden Ketose - an ADP an (66). Die Blockierung des Citratcyclus spielt hier ebenfalls eine Rolle. Je mehr Acyl-CoA-Verbindungen sich in der Leberzelle befinden, desto weniger Citrat und umso mehr Ketonkörper entstehen. Je stärker dabei die Aufnahme von ADP in die Mitochondrien gehemmt ist, je mehr die Phosphorylierung der Atmungskette entkoppelt ist, desto mehr Hydroxybutyrat entsteht. Umgekehrt entsteht mehr Acetacetat, wenn die Kopplung ungestört und ADP in ausreichender Menge zur Stimulation im Mitochondrium vorhanden ist (66).
Der Gehalt der Leberzelle an ADP ist also eng mit der Fettsäurenoxidation und der Ketonkörperbildung verbunden. Einflüsse auf diese haben auch auf seine Konzentration und Verteilung eine Wirkung.

4.3 Creatinphosphat (CrP) im Gehirn

Creatinphosphat dient zur raschen Resynthese von ATP aus ADP und somit als Energiereserve. Durch die ATP-Creatin-Transphosphorylase wird das Phosphat vom Creatin abgespalten und auf ADP übertragen. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt zugunsten der ATP-Bildung (33). Ist ATP im Überschuß vorhanden, kann die Reaktion jedoch auch in der anderen Richtung ablaufen und zur Regenerierung von CrP aus ATP beitragen. Mehr als 95% des Gesamtkörper-Creatins befinden sich in der Muskulatur (170), aber auch in anderen Organen kann ein Creatin-Creatinphosphat-System zur Energiebereitstellung nachgewiesen werden. So auch im Gehirn.
Experimentelle Hirnödeme durch Wasserintoxikation, lokale Kälteschädigung oder Unterbindung einer mittleren Hirnarterie gehen mit einem Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten und einer Abnahme der energiereichen Phosphatverbindungen (ATP, CrP) einer (152).

Bei experimenteller Hirnödeminduktion durch unterschiedliche Grade von Wasserintoxikation bei Katzen stellt MEINIG (129) mit zunehmendem Hirnödem eine Abnahme der energiereichen Phosphate fest, wobei CrP empfindlicher reagiert als ATP: Der Abfall erfolgt früher und schneller.

Bei normovolämischer Hypotension im perfundierten Hundekopf kommen REULEN et al. (153) zu ähnlichen Ergebnissen: Lactat/Pyruvat steigt an, CrP nimmt ab, dann auch ATP. Bei akuter Ischämie erfolgt dann vollständiger Zerfall des CrP, das bei Drucken unter 40 mm Hg nur noch in Spuren nachweisbar ist. Bei Ratten finden SIESJÖ et al. (171) bei hypovolämischer Drucksenkung bis zu einem Druck von 40 mm Hg keine Veränderung des Gehalts an CrP, ATP, ADP und AMP im Gehirn.

Bei Carotisligaturen stellen WINTERMANTEL und HELLER (19[illegible] in der ersten Woche nach einer 30-minütigen Ligatur im Gehirn erhöhte ATP-Werte fest. Ein das Gehirn betreffendes Trauma muß demnach nicht unbedingt mit einer Erniedrigung des Energiepotentials einhergehen.

Nach experimenteller Verbrühung von 30 % Körperoberfläche bei Ratten finden OGAWA et al. (139) im Gehirn eine erniedrigte Phosphorylierungsrate und einen erniedrigten P/O-Quotienten. Die Veränderungen im Gehirn sind jedoch geringer als in der Niere und im Herzen. Die Letalität in dieser Untersuchung beträgt nach 14 Stunden 100 %.

NÜBEL (135) findet in einer Untersuchung mit dem Verbrennungsmodell der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in den ersten zwei Tagen nach Verbrennung signifikant höhere ATP-Werte im Gehirn als in der Kontrollgruppe. Die Erhöhung des Feuchtigkeitsgehalts (Hirnödem), die ebenfalls festzustellen ist, kann demnach nicht auf mangelnde Oxygenierung zurückgeführt werden. Direkte Schädigung der Membranen ist anzunehmen.

In der Folge-Untersuchung mit zusätzlicher Dexamethasontherapie bei identischem Verbrennungsmodell stellt WENZE (185) ebenfalls in den ersten zwei Tagen nach Verbrennun überhöhte ATP-Werte im Gehirn fest.

Am Ende des zweiten Tages sind die Werte der behandelten Tiere jedoch signifikant unter denen der unbehandelten (wenn auch über dem Normalwert), während am ersten Tag keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach Verbrennungen, zumindest im Rattenmodell, mit keiner Abnahme der Energieladung der Adeninnucleotide im Gehirn und, durch die enge Kopplung bedingt, auch des Creatinphosphat zu rechnen ist. Eher ist eine Zunahme zu erwarten, die aber unter Dexamethasontherapie geringer ausfallen dürfte. Dies ist auch in Übereinstimmung mit den Untersuchungen, die zu dem Schluß kommen, daß die Wirkung des Dexamethason im Gehirn weniger im Bereich des Energiestoffwechsels, als vielmehr in der Stabilisierung der Membranen liegt (65, 71). Die Ödembildung nach Verbrennung (135) dürfte geringer sein als in den experimentellen Untersuchungen mit Ödeminduktion durch Wasserintoxikation, in denen dann schließlich ein Abfall der Energieladung eintrat (129,133). Andererseits ist aber festzustellen, daß, den vorliegenden Untersuchungen zufolge, CrP empfindlicher reagiert als die Adeninnucleotide.

4.4 Magnesium in Leber und Gehirn

Magnesium ist das vierthäufigste Metall im menschlichen Körper, intrazellulär das zweithäufigste Kation. Die Hälfte davon befindet sich in der Knochensubstanz, 30 % davon sind mobilisierbar (mit dem Alter abnehmend), nur etwa 1 % hält sich im Extrazellulärraum auf. Im Plasma bindet sich ein Drittel an Proteine, vorwiegend Albumin (60 %), Globuline (20-25 %) und in geringeren Mengen an Citrat und Aminosäuren. Der Gesamtbestand im menschlichen Körper bewegt sich um 25 g, der Serumspiegel um 2 mVal/l (33,170,175).
Die Aktivität zahlreicher Enzyme ist an die Gegenwart einer optimalen Magnesiumkonzentration, (die bei etwa 10^{-3} Mol/l (77) liegt), gebunden. Zwei Mechanismen, die auch gemeinsam beteiligt werden können, sind dabei wirksam: Einerseits kann durch Komplexbildung mit dem Substrat dessen negative Ladung gemindert und damit seine Annäherung an das Enzym erleichtert werden, wie z.B. bei der Hexokinase und der Phosphoglycerat-Kinase, andererseits kann durch eine direkte Reaktion mit dem Enzym durch Konformationsänderung dessen Aktivität geändert werden, wie im Falle der Pyruvat-Kinase, der Isocitrat-Dehydrogenase und der Pyrophosphatase (77).
Magnesium spielt eine Rolle bei der Biosynthese der Nukleinsäuren, der Replikation der DNA und beim Ablauf der Mitosen, im Zellkern hat es eine stabilisierende Wirkung auf die Nukleinsäureketten und ist an den Ablesevorgängen beteiligt. Die Vereinigung der 30 S und 50 S Ribosomenteile zu kompletten Ribosomen geschieht unter Mithilfe von Magnesium, woraus sich seine Bedeutung für die Proteinsynthese ergibt. Es ist an der Synthese des Creatinphosphat beteiligt und spielt durch Komplexbildungen beim Stoffwechsel der energiereichen Phosphate eine grosse Rolle (147). Ein Komplex mit ATP kann die Citratsynthase hemmen, ein Komplex mit Citrat selbst, (etwa 90 % liegen in dieser Form vor), kann die zellulären Membransysteme leichter durchdringen (175).

Die Wichtigkeit für Stoffwechselvorgänge zeigt sich auch darin, daß, je höher die metabolische Aktivität einer Zelle, desto höher auch der Mg/CA Quotient ist (175).
Die Quervernetzung von Membranbestandteilen wird von Magnesium unterstützt, sowohl innerhalb der Zelle, als auch an der Grenze zum Extrazellulärraum (147).
Durch die große Menge an mobilisierbaren Reserven, (Muskeln und Knochen), ist ein Mangel an Magnesium äußerst selten. Proteinmangelernährung, Magnesiumfreie Infusionstherapie und chronischer Diuretika-Gebrauch können dazu führen, ebenso wie Thyreotoxikose, Hyperparathyreoidismus und primärer Aldosteronimus (175). Bei einem Serumspiegel unter 1,3 mVal/l kommt es zu multifokalen und generalisierten Krampfanfällen, Hyperreflexie und Tachykardie (33,32). Spezifische Störungen bestimmter Enzyme konnten bei Magnesiummangel nicht nachgewiesen werden (175). In isolierten Rattenherzmitochondrien konnte eine Verringerung der O_2-Aufnahme, verbunden mit einer Reduzierung der Aminosäurenaufnahme (und Proteinsynthese), nachgewiesen werden. Bei extrem niedrigem Magnesiumgehalt im Inkubationsmedium schwollen die Mitochondrien an und die oxidative Phosphorylierung wurde vollständig entkoppelt. Die Störung der Proteinsynthese konnte durch Gabe von ATP behoben werden. Ob Magnesiummangel nun direkt entkoppelnd wirkt, oder über Vermittlung durch eine Permeabilitätstörung, konnte nicht entschieden werden (67). Mitochondrien der Leber und Niere erwiesen sich als resistenter. Für Verhältnisse in vivo dürften diese Beobachtungen von nur begrenztem Wert sein. Es ist allerdings zu beachten, daß vom Serumspiegel nicht immer auf die Verhältnisse in den Zellen rückgeschlossen werden kann.
SCHOLZ (163) fand bei der Magnesium-Mangel-Induzierten Tetanie beim Milchschaf zwar erniedrigte Blut- und Liquorspiegel, der Gehalt des Gehirns war jedoch unverändert, (Lactat stieg an, Malat und Citrat nahmen ab).

Ein normaler Serumspiegel kann aber auch bei zellulärem Mangel auftreten, wobei die neurologische Symptomatik in den Hintergrund treten kann. So schreibt THOREN (175) in seiner zusammenfassenden Arbeit, daß bei Niereninsuffizienz, nach schweren Traumen und bei diabetischer Ketoazidose ein intrazelluläres Defizit bei normalem Serumspiegel eintreten kann,(vgl. dazu aber (126)). Ein intrazellulärer Mangel tritt leicht bei wachsenden Zellen ein, sie sind für die gesteigerte DNA, RNA und Proteinsynthese auf eine ausreichende Zufuhr angewiesen. Insbesondere in der Wundheilung ist der Bedarf gesteigert (108).
Bei einem überhöhten Angebot wird das überschüssige Magnesium praktisch vollständig an die Zellmembranen gebunden (175). Eine Vergiftung zeigt hypnotische Wirkung und curariforme, durch Calciumgabe aufhebbare, Lähmungen (170).
Zum hormonellen Einfluß auf Stoffwechsel und Verteilung des Magnesiums liegen nur bruchstückhafte Erkenntnisse vor.
Die Gabe von Wachstumshormon läßt den Plasmaspiegel absinken (und den des Calciums ansteigen), erhöht die Ausscheidung im Urin, aber auch die enterale Resorption, die den renalen Verlust kompensieren kann (80). Erhöhtes Thyroxin führt zu einer negativen Bilanz. Die Freisetzung von Parathormon kann durch Magnesium blockiert werden, Hyperparathyreoidismus geht mit Hypomagnesiämie und umgekehrt einher, Parathormon beeinflußt die enterale Resorption (175). Aldosteronismus und die Gabe hoher Dosen des Mineralocorticoids Desoxycorticosteron können zu einem Magnesiummangel führen; andererseits hat Magnesiummangel keinen Einfluß auf die Aldosteronsekretion (147, 175). Bei Nebennierenrindeninsuffizienz und nach Adrenalektomie ist das Magnesium im Serum erhöht (175). Insulin kann den Einstrom in die Zellen fördern, ist bei einem Mangel aber in seiner Wirkung beeinträchtigt (163). Die Glucocorticoide scheinen keinen direkten Einfluß auf das Verhalten des Magnesiums zu haben.

Nach schweren Kriegsverletzungen fand AIKAWA (nach 138) den Serum-Spiegel des Magnesiums deutlich erhöht. Ab dem vierten Tag nach schweren Verbrennungen stellten BROUGHTON et al. (32) einen Abfall des Serum-Magnesiums bei Patienten,(die allerdings regelmäßig in einer Salzlösung gebadet wurden und möglicherweise dadurch Magnesium verloren), fest. LAFARGUE (nach 138) beobachtete drei Tage nach Verbrennung eine Besserung des Magnesiumspiegels. Angesichts des erhöhten Bedarfs im Wundgebiet nimmt KOSLOWSKI (107) einen relativen Mangel an Magnesium nach schweren Verbrennungen an. DOMRES et al. (53) fanden nach Verbrennungen in den ersten zwei Tagen schwankende, aber erhöhte Magnesiumwerte im Serum, die dann ab dem vierten Tag unter die Norm absanken. Bei einer mit dieser vergleichbaren Untersuchung zum Magnesiumgehalt des Rattengehirns nach Verbrennung fand OEHLER (138) eine signifikante Erhöhung in den ersten 48 Stunden, die sich nach einer Woche wieder zurückbildete. Magnesiumverluste nach Verbrennungen können aus mehreren Gründen auftreten: Abfluß in das Wundsekret, Demarkation der verbrannten Haut, vermehrte Ausscheidung von Magnesium-Aminosäure-Komplexen (vorwiegend mit Cystein) durch die Nieren und möglicherweise ein Hyperaldosteronismus, wie ihn BROUGHTON (32) annimmt. Durch die Wundheilung ist der Bedarf zusätzlich erhöht. Aus dem bisher Angeführten ist es schwierig, über den Einfluß des Dexamethason auf die Magnesiumverteilung und -Bilanz nach Verbrennungen, Vermutungen anzustellen. Ein direkter Einfluß ist nicht zu erwarten (194). Indirekt könnte durch den verstärkten Proteinkatabolismus die Ausscheidung in den Urin, aber auch der Einstrom in die Leberzellen erhöht sein.
Eine Verstärkung der Enzymsynthese in der Leber könnte ebenfalls den Gehalt erhöhen. Durch die membranabdichtende Wirkung ist eine Verringerung des Verlusts aus Gehirn und Leber zu erwarten.

4.5 Zink in Leber und Gehirn

Zink gehört zu den essentiellen Spurenelementen. Ein Mangel an diesem Metallion ruft zum Teil schwerwiegende Schäden hervor: Minderwuchs, Anämie und sexuelle Reifungsstörungen werden berichtet (147). Bei Zinkmangel ist der Proteinstoffwechsel beeinträchtigt, auch bei genügender Zufuhr an Eiweiß durch die Nahrung: Der Proteingehalt der meisten Gewebe nimmt ab. Ebenfalls gehemmt wird der Stoffwechsel der Nucleinsäuren, wobei die Synthese der RNA stärker betroffen ist, als die der DNA. Im Kollagengewebe sinkt der Gehalt an Nucleinsäuren, der Quotient RNA/DNA nimmt ebenso ab wie das Gesamt-Kollagen. Die Haut, die etwa 20 % des Zinkbestandes des Körpers enthält, ist ebenfalls stark von einem Zinkmangel betroffen: Der Einbau der Aminosäuren geht zurück, Hyper- und Parakeratosen treten auf. Es versteht sich von selbst, daß unter diesen Bedingungen die Wundheilung gestört ist (90, 147). Nach Verabreichung von Zink erfolgt bei Mangelzuständen dann auch eine deutliche Besserung der Wundheilung (119). In den heilenden Wunden ist der Zinkgehalt vor allem am Epithelisationsrand erhöht (90). Bei normalem Zinkgehalt des Körpers scheint eine Gabe von Zink keine Verbesserung der Wundheilung zu bewirken (149). Nach Verbrennungen hat sich die Verabreichung von Zink zahlreichen Untersuchungen zufolge fördernd auf die Wundheilung ausgewirkt (30,43, 119,134,139).

Die Bedeutung des Zink ist dadurch bedingt, daß es Bestandteil zahlreicher und wichtiger Enzyme ist. Daraus ergibt sich auch, daß der größte Teil dieses Ions im Intrazellulärraum liegt. Um nur einige Enzyme zu nennen, sei darauf hingewiesen, daß es sich findet z.B. in der Carboanhydrase, der Lactat-Dehydrogenase, der Alkohol-Dehydrogenase, der Carboxypeptidase, des Pankreas, der alkalischen Phosphatase, der Thymidin-Kinase, sowie in der DNA-Polymerase (147). Die Affinität der Enzyme ist jedoch sehr unterschiedlich.

Reagiert die Thymidin-Kinase auf einen Zinkmangel sehr empfindlich, ist die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase und der Glutamat-Dehydrogenase kaum beeinträchtigt (168). Als Co-Faktor dient Zink bei der Oxalacetat-Decarboxylase, der Histidin-Deaminase und einigen Peptidasen. Es ist beteiligt an der Bildung von Cytocupreinen, die angeregte Sauerstoffmoleküle beseitigen, die durch Lipidperoxidation, Mutationsinduktion und Membranzerstörung schädlich auf die Zellen wirken (119). Eine Schutzwirkung gegen RNA-ase wird angenommen, auf Ribosomen und Mitochondrienmembranen soll es eine stabilisierende Wirkung entfalten. Im Pankreas dient es als Komplexbildner für Insulin (147).

Der Gesamtgehalt an Zink ist beim Menschen etwa 4 g, die Konzentration im Serum beweqt sich um 1,1 mg/l, die Proteinbindung um 35 % (33). Der größte Teil des gebundenen Serum-Zinks steckt in einem alpha-2-Makroglobulin (146), einem Proteasen-Inhibitor, der Rest ist locker gebunden an Albumin und freie Aminosäuren, mit denen Zink gerne Komplexe bildet.

Nach Narkose und Operationen fanden einige Untersucher einen Abfall des Serum-Zinks, begleitet von einem erhöhten Verlust durch den Urin (62, 90). Eine Umverteilung des Zinks ins Gehirn wird von FODOR et al. (90) diskutiert: Eines der zinkärmsten Gewebe im physiologischen Zustand, reichert es sich doch in einigen pathologischen Zuständen mit Zink an. Bekannt ist ja auch die Symptomatik der Zinkvergiftung, die mit Lethargie und Somnolenz einhergeht. LICHTI et al. (123) konnten den Zinkabfall im Serum nach experimentellen Verletzungen nicht voll bestätigen: Am ersten Tag nach Verletzung fanden sie erhöhte Werte, die dann in der Folge unter Normalwert abfielen. Der Abfall kann durch eine Umverteilung zugunsten der Wunde bedingt sein: Der Zinkgehalt des Wundsekrets ist erhöht, umso mehr, je niedriger der pH-Wert (123).

Der Verlust an Zink korreliert, - sowohl bei Verletzunge als auch im Hungerzustand, - eng mit dem Verlust an Muskelgewebe und dem Urin-Stickstoff (90).
Bei schweren Infektionen fällt das Zink im Serum ebenfalls ab. Es konnte dafür ein Faktor verantwortlich gemacht werden, der von phagozytierenden Leukozyten, aber auch durch lokale entzündliche Reaktionen, gleich welcher Genese, freigesetzt wird, und der dafür sorgt, daß der Zinkgehalt in der Leber ansteigt (17). Neben der Steigerung der Produktion von Akute-Phasen-Globulinen kann dort Zink auch eine schützende Wirkung gegen Toxine entfalten.
Das Verhalten des Serum-Zink-Spiegels nach Verbrennungen ist ebenfalls kontrovers, wenn auch die meisten Autoren darin übereinstimmen, daß ein Abfall auftritt, zumindest bei den schwereren Verbrennungen. Nur über das timing bestehen Differenzen.
LAFARGUE et al. (116) und TOUILLON et al. (177) berichten bei Patienten am ersten Tag nach Verbrennung über erniedrigte Serum-Zink-Spiegel.
TOUILLON et al. (177) finden dann bei den leichten bis mittelschweren Verbrennungen einen Anstieg, der nach zwölf Tagen zu übernormalen Werten führt, bei schweren Verbrennungen diesen Übergang zu einer Art Rebound-Effekt am zwanzigsten Tag. Andere Autoren (78) beschreiben ebenfalls einen initialen Abfall, der sich aber erst nach Heilen der Wunde normalisiert, in manchen Fällen aber auch länger anhält (119,90). NIELSEN und JEMEC (134) finden dabei eine enge Korrelation zwischen Zinkabfall im Serum und Erhöhung im Urin mit dem gleichsinnigen Verhalten von Natrium und Magnesium, sowie der Stickstoffausscheidung im Urin. Auch LARSON (120) findet das Serum-Zink erniedrigt, der Zinkgehalt der Erythrozyten bleibt aber konstant. BRODRIBB (33) berichtet von initialen Schwankungen des Zinkspiegels, wobei auch erhöhte Werte auftreten. Nach 48 Stunden fallen jedoch auch bei seinen Untersuchungen die Werte unter normal ab.

Einen Zinkmangel kann er nicht feststellen, im Gegensatz zu einigen anderen Autoren (119,90,168). In einer experimentellen Untersuchung findet DOMRES (53) ebenfalls einen initialen Anstieg des Serum-Zinks. Der Grund dieser Differenzen scheint mir in der genaueren Zeitbestimmung bei experimentellen Arbeiten zu liegen. Eine Verfälschung der Werte durch Infusionstherapie ist ebenfalls in Rechnung zu stellen. Einigkeit besteht darin, daß zwei bis drei Tage nach Verbrennung der Serum-Zink-Spiegel erniedrigt ist (61).
Im Rahmen des Untersuchungsprogramms der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen fand OEHLER (138) nach Verbrennung einen signifikanten Abfall der Zink-Konzentration nach 12 Stunden, der sich nach 48 Stunden wieder zurückbildete. Die Begründung dafür sieht er vor allem in der erhöhten Permeabilität.
Auch wenn nicht alle Autoren einen Zinkmangel feststellen konnten, so zeigt sich die Bedeutung der Kontrolle des Zinkspiegels darin, daß bei einem großen Teil von Patienten einer Verbrennungsabteilung Anorexie infolge einer Zinkmangel-bedingten Hypogeusie (Minderung der Geschmacksempfindlichkeit) auftrat (44,120).
Die Verluste an Zink sind hauptsächlich durch zwei Faktoren bedingt: - Abfluß in das Wundsekret, vor allem mit Albumin, (das Wundsekret enthält viermal soviel Zink wie das Plasma (119) , - verstärkte Ausscheidung durch den Urin, vor allem durch Komplexbildung mit freien Aminosäuren, die durch den Proteinkatabolismus vermehrt anfallen. Eine Verschiebung des Zinks - vorwiegend in die Leber - kommt dazu. So fand POWANDA (146), ausgehend von der Beobachtung, daß der Synthese Akuter-Phasen-Proteine eine Akkumulation von Zink in der Leber vorangeht, bei einer Untersuchung des Zinkgehaltes der Leber nach Verbrühungen von 30% der Körperoberfläche an Ratten folgendes: Bei verbrühten Tieren fiel der Serumspiegel nach drei Tagen ab, blieb auch bis zum siebten Tag unter dem Normalwert. Bei Tieren, die zu der Verbrühung noch experimentell infiziert wurden, fiel der Serumspiegel schon am zweiten Tag ab, eine Tendenz, die sich bis zum siebten Tag fortsetzte.

In der Leber der nur verbrühten Tiere stieg jedoch der Zinkgehalt schon am ersten Tag um 50 % und blieb auf dieser Höhe bis etwa zum siebten Tag, bei den zusätzlich infizierten Tieren stieg der Gehalt ebenfalls am ersten Tag an, erhöhte sich aber bis zu 120 % am siebten Tag. Die Leber nahm mehr Zink auf, als aus dem Serum verschwand, mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem Muskelgewebe.

Zur Regulation des Zinkstoffwechsels liegen nur unzureichende Informationen vor, insbesondere der Einfluß der Hormone in vivo ist in deren Zusammenwirken noch nicht völlig geklärt. Trotzdem seien einige Bemerkungen dazu gemacht:

Adrenalin, TSH und Thyroxin erhöhen den Serum-Zink-Spiegel. Bei Addison'scher Erkrankung ist er erniedrigt. Nach WOLFF (195) hat die Entfernung der Hypophyse oder der Nebenniere keinen Einfluß auf das Serum-Zink. Dieser Auffassung wiederspricht FLYNN (61), der bei Hypophysektomie eine Erniedrigung fand. Glucocorticoide steigern die Aufnahme von Zink in HeLa-Zellen (147).Aldosteron hat darauf keinen Einfluß,Progesteron und 17-alpha-Methyltestosteron wirken antagonistisch (168). In der Leber führt Adrenalektomie zu einer Zunahme des Zinkgehalts um 70 % bei Ratten, Cortison kann diesen Effekt wieder normalisieren (54). Nach langdauernder Cortison-Behandlung findet HENZEL (90) erniedrigtes Serum-Zink, FLYNN (61) nach Verbrennungen bei Patienten mit niedrigem Herzauswurfvolumen und hohen Gaben Dexamethason ein im Vergleich zur unbehandelten Gruppe signifikant erniedrigtes Zink im Serum.Ob die Vermutung von FLYNN (61) zutrifft, daß ACTH für eine Erhöhung des Serum-Zink verantwortlich ist und bei hoher Dexamethasongabe nicht mehr ausgeschüttet wird, kann nicht entschieden werden.

Für das Verhalten von Zink in Leber und Gehirn nach Verbrennungen und Therapie mit Dexamethason kann folgendes vermutet werden:

Durch vermehrte Aufnahme von Aminosäuren durch den glucocorticoidinduzierten Katabolismus könnte die Aufnahme von Zink via Komplexe und damit der Zinkgehalt erhöht werden.
Eine Verminderung des Zinkgehalts wäre möglich aus mehreren Gründen. Der verstärkte Katabolismus führt zu einem höheren Verlust von Zink-Aminosäurekomplexen durch den Urin. Die Mobilisierung des Zinks wird durch Dexamethason im gleichen Sinne wie bei Cortisolgabe bei adrenalektomierten Tieren erhöht. Die membranstabilisierende Wirkung des Dexamethason führt zu einem geringeren Zinkverlust aus den Zellen der Peripherie und damit zu einem geringeren Angebot in der Leber. Die Unterdrückung der ACTH-Freisetzung und folgende Hemmung der Zinkmobilisation im Sinne FLYNN's (61).
Für das Zink im Gehirn ist damit zu rechnen, daß sich, infolge der Membranstabilisierung durch Dexamethason, ein geringerer Verlust einstellt als ohne Behandlung.

5. Die Methode der Untersuchung

5.1 Versuchstiere, Traumatisierung und Behandlung

Als Versuchstiere wurden SPF - Sprague - Dawley Ratten vom Stamm Wistar aus der Versuchstieranstalt Willi Gassner, Sulzfeld, verwendet. Das Durchschnittsgewicht betrug 342 g.

Zur Anpassung der physiologischen Funktionen an den Tierstall und die Käfige wurden die Tiere 10 Tage vor Versuchsbeginn in Gruppenkäfigen zu 3 oder 4 Tieren gehalten. Während des gesamten Versuchsablaufs konnten sie Nahrung (Trockenfutter ALTROMIN^{R}) und Wasser ad libitum zu sich nehmen. Die Temperatur im Raum betrug 22 - 26° C.

Die Tiere wurden in 8 Gruppen aufgeteilt. Das Trauma war bei allen identisch. Die Hälfte der Gruppen (mit der größeren Zahl der Tiere) erhielt Dexamethason nach einem unten angegebenen Dosierungsschema. Der Rest blieb ohne Therapie. Die Organentnahme wurde zu jeweils denselben Zeitpunkten nach Trauma vorgenommen.

Verbrennung und Dexamethasonverabreichung:

12 h + Einmalige Dexamethasongabe (2 mg/kg KG) unmittelbar nach der Verbrennung.
Organentnahme 12 Stunden nach Verbrennung (p.c.)

24 h + Zweimalige Dexamethasongabe (2 mg/kg KG), einmal unmittelbar nach der Verbrennung und 12 h p.c. Organentnahme 24 h p.c.

48 h + Dreimalige Dexamethasongabe, einmal unmittelbar nach Verbrennung (2 mg/kg KG), 12 h p.c. (2 mg/kg KG) und 24 h p.c. (1,3 mg/kg KG). Organentnahme 48 h p.c.

7 d + Dreimalige Dexamethasongabe, wie in der Gruppe 48 h +, Organentnahme 7 Tage (d) p.c.

Verbrennung ohne Dexamethasonverabreichung:

12 h - Organentnahme 12 h p.c.

24 h - Organentnahme 24 h p.c.

48 h - Organentnahme 48 h p.c.

7 d - Organentnahme 7 d p.c.

An den Organen von während des Versuchs verstorbenen Tieren wurden keine Messungen vorgenommen, diese schieden für die weitere Bearbeitung aus.
Die verabreichte Dosis Dexamethason liegt so weit über der physiologisch sezernierten Menge an Glucocorticoiden, daß mit einer fast vollständigen Unterdrückung der Ausschüttung der letzteren zu rechnen ist.
Aus technischen Gründen wurde keine Synchronisierung der Traumatisierungs- und Entnahmezeit mit der Tagesrhythmik (64) vorgenommen.
Für die Bestimmung der Konzentration der Ketonkörper in der Leber wurden nur Organe männlicher Tiere herangezogen.
Für die Bestimmung der übrigen Parameter wurden zu etwa 20 % Organe weiblicher Tiere in die Stichprobe aufgenommen.

5.1.1 Verbrennung der Tiere

Nach intraperitonealer Injektion von 5 mg Pentobarbital (0,1 ml Nembutal^{R}) pro 100 g KG wurden die Tiere gewogen. Nachinjektionen des Narkotikums waren nur selten erforderlich. Anschließend wurden die Tiere am Rumpf mit einer Schermaschine geschoren. Dann erfolgte die Incision am Bauch senkrecht zur Längsachse proximal und distal, in Höhe der Extremitäten, etwa 3 cm lang, ohne das viscerale Peritoneum zu verletzen. Nach stumpfer Unterminierung des Fells wurde ein Plastiklineal in den entstandenen Tunnel eingeführt, um die darunter liegenden Organe vor den Folgen der Verbrennung zu schützen. Entsprechende Inzision, Unterminierung und Einführung eines Lineals erfolgte am Rücken des Tieres. Um den Abstand zwischen Verbrennungsfläche und inneren Organen zu vergrößeren, wurde das Lineal zwischen zwei Holzklötze gelegt, so daß das Tier frei am Plastiklineal hing.
Bei der standardisierten Versuchsordnung wurde ein auf 250° C erhitzter Kupferstempel auf Bauch und Rücken der Versuchstiere auf je zwei, zwanzig cm^2 große Flächen 30 Sekunden lang gepresst. (Ein Gewicht im Druckbelastungsgestell sorgte für gleiche Andruckbedingungen des Kupferstempels

Die Verbrennung, die auf diese Weise erzeugt wird, entspricht einer drittgradigen Verbrennung.
Nach Traumatisierung und Entfernung des Lineals wurden die Incisionsstellen mit Wundklammern verschlossen.
Dieses Verbrennungsmodell wurde einer Reihe von Untersuchungen zum Stoffwechsel nach Verbrennungen an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen zu Grunde gelegt (52,158).

5.1.2 Berechnung der Körperoberfläche

Einen Anhaltswert für die Körperoberfläche ergibt die Formel nach MEEH (1879) und RUBNER (1883):

$$O = \frac{K \times \sqrt{a}}{} = \frac{K \times \sqrt{a}}{2}$$

wobei O = Körperoberfläche in cm^2
a = Masse des Tieres in g
K = tierspezifische Konstante, für Ratten K = 9,13 ist.

Für ein durchschnittliches Körpergewicht von a = 342 g ergibt sich eine Körperoberfläche von etwa 447,4 cm^2. Die Verbrennungsfläche von 80 cm^2 entspricht demzufolge 17,9 % der Körperoberfläche. Da sich die Haut durch die Verbrennung kontrahiert, wird eine etwa 10 % größere Fläche verbrannt, als der Stempelfläche entspricht, der Betrag der verbrannten Fläche dürfte so bei 20 % liegen.

5.2 Behandlung mit Dexamethason

Nach der Verbrennung wurde eine parenterale, systemische Verabreichung von hohen Dosen des Glucocorticoids Dexamethason in Form von Dexamethason - 21 - Orthophosphat (Präparat Fortecortin^R der Firma Merck, Darmstadt) eingeleitet. Für eine Ratte mit dem (abgerundeten) Körpergewicht von 300 g ergaben sich folgende Injektionsmengen:

0,15 ml Dexamethasonphosphat
bei einer Dosierung von 2 mg/kg KG,
0,10 ml Dexamethasonphosphat
bei einer Dosierung von 1,3 mg/kg KG.

Der wirksame Dexamethason-Alkohol wird durch Hydrolyse aus dem Phosphat-Ester gebildet, mengenmässig entsprechen 4 mg Dexamethasonphosphat 3,33 mg Dexamethason-Alkohol.

Applikationsschema:

	12h +	24h +	48h +	7 d +
Trauma	2,0	2,0	2,0	2,0
12h p.c.	E	2,0	2,0	2,0
24h p.c.	-	E	1,3	1,3
48h p.c.	-	-	E	-
7d p.c.	-	-	-	E

E: Organentnahme
2,0: 2,0 mg/kg KG Dexamethasonphosphat
1,3: 1,3 mg/kg KG Dexamethasonphosphat

5.3 Organentnahme

Wie bei der Traumatisierung wurden die Tiere mit 5 mg/100 g KG Pentobarbital (Nembutal^{R}) narkotisiert. Nach Eintreten der Narkose wurden die Tiere in Bauchlage auf einer Korkunterlage an den Extremitäten fixiert.

Zunächst erfolgte die Entnahme des Gehirns. Am caudalen Schädelende wurde ein 2 cm langer Hautschnitt quer zur Längsachse des Tieres gesetzt, sodann die Haut bis zur Schädelspitze unterminiert. Dann ein weiterer Schni am rechten Schädelrand bis zur Schädelspitze. Wegklappe des Hautlappens und Durchtrennen der Nackenmuskulatur. Eingang in das Foramen Magnum mit einer Knochenschere und Craniotomie zwischen den Hemisphären, sofortiges Au klappen des Schädels. Mit einem scharfen Löffel Herausn me jeweils einer Hemisphäre mit der dazugehörigen Kleinhirnhälfte und Einbringen des so gewonnenen Materials i ein Plastikgefäß mit flüssigem Stickstoff (minus 196° C Vom Eindringen der Schere bis zum Einbringen des Gehirns in den flüssigen Stickstoff vergingen 10 bis 20 Sek. Na Entnahme des Gehirns wurden die Tiere auf den Rücken ge dreht.

Dann wurde das Herz für weitere Untersuchungen entnomme Zeitaufwand dafür etwa 10 Sek.

Danach wurde die Leber entfernt: Nach Laparotomie in de Medianlinie von der Symphyse bis zum Brustbein wurden die Aufhängebänder der Leber zwischen Zwerchfell und Le ber gefaßt, durchtrennt und das nun freigelegte Organ v den zu- und abführenden Gefäßen getrennt und in ein Pla gefäß mit flüssigem Stickstoff gebracht. Von der Entnah bis zur Einbringung vergingen etwa 10 Sek.

Die Plastikgefäße mit den Organen - bei den Gehirnen wu den 4 Organe in einem Gefäß zusammengefaßt - wurden in Dewar-Gefäße, die ebenfalls mit flüssigem Stickstoff ge füllt waren, eingebracht und bis zur Bearbeitung aufbewahrt.

5.4 Anmerkungen zur Methode

5.4.1 Organentnahme

Die in dieser Untersuchung angewandte Methode der Organentnahme und der Kälte-Fixierung des Stoffwechsels ermöglicht es, mehrere Organe aus einem Tier zu entnehmen und die Metaboliten darin zu bestimmen. Sie wurde in einer Reihe von Untersuchungen zum Stoffwechsel nach Verbrennungen an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen verwendet (52). VAN DE LOO (125) hat diese Methode und ihre Alternativen geprüft und diskutiert, so daß hier nur einige Anmerkungen gemacht werden müssen.

Die Untersuchung bei VAN DE LOO (125) ergab in der Leber die höchsten Werte für ATP bei Verwendung von flüssigem Stickstoff (wie in der vorliegenden Untersuchung) und Enteiweißung mit $HClO_4$ im Vergleich zur Anwendung der Frierstopzange und Einbringen der Gewebsprobe in Tyrode-Lösung anstatt Enteiweißung. Mit dieser Methode erzielte er auch die niedrigste Summe von Lactat und Pyruvat, allerdings auch den höchsten Quotienten Lactat/Pyruvat. Ein Vergleich Frierstopzange und $HClO_4$-Enteiweißung wurde nicht durchgeführt (125).

FAUPEL et al. (57) haben den Einfluß der Abkühlung von in Kühlflüssigkeit gebrachten Organteilen auf den Metabolitgehalt untersucht. In flüssigem Stickstoff benötigt ein 500 mg schweres Gewebsstück etwa 15 Sec., bis seine Temperatur unter 30° C sinkt, weitere 5 Sec. sind dann bis zu einem Abfall unter den Gefrierpunkt des Wassers erforderlich. Die Abnahme ist in den ersten 13,6 Sec. linear, bei größeren Stücken dauert sie natürlich etwas länger. Verantwortlich dafür sind die um das warme Organ entstehende Gashülle, (es zischt und brodelt beim Einbringen der Gewebsstücke), und die niedrige Wärmeleitfähigkeit des Wassers, das ja den größten Anteil der Gewebsmasse ausmacht.

Durch das Weiterlaufen des Stoffwechsels unter anoxischen Bedingungen kommen u.a. folgende Metabolitkonzentrationsveränderungen zustande: Nach 30 Sec. ist erhöht der Gehalt an AMP (+ 700 %), ADP (+ 100 %), Lactat (+ 100 %), Acetyl-CoA (+ 20 %), erniedrigt sind Oxalacetat (- 70 %) und ATP (- 36 %) (57).
Die Abkühlungszeit wird durch die Größenzunahme der Gewebsstücke nur gering verlängert. Bis zum $o^{o}C$-Wert braucht ein 500 mg schweres Gewebsstück - nach FAUPEL et al. (57) - etwa 25 Sec., ein 15 g schweres etwa 36 Sec. Da die Metabolitveränderungen durch Anoxie in einem großen Bereich linear sind,kann zwar bei einer längeren Abkühlungszeit, wie bei dieser Untersuchung, nicht mit dem Lebendgehalt vergleichbaren Metabolitkonzentrationen gerechnet werden, bei Vergleich der Werte von mit derselben Methode gewonnenen Metabolitkonzentrationen ist jedoch bei gleich langen Abkühlungszeiten mit entsprechenden Veränderungen zu rechnen,und die Ergebnisse sind somit vergleichbar.
In Bezug auf die Konzentration der Ketonkörper in der Leber hat BARTON (12) einen Methodenvergleich vorgenommen. Er verglich den Einfluß von - Erschlagen der Tiere, Entfernen des Leberlappens und Einbringen desselben in flüssigen Stickstoff - Äthernarkose und Anwendung der Frierstopzange - Erschlagen und Frierstopzange - Pentobarbitalnarkose und Frierstopzange. Er fand, daß die Summe der Ketonkörper unabhängig von der Methode etwa gleich war. Niedrigere Werte des Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten wurden gefunden, wenn die Frierstopzange verwendet wurde. Je größer der Leberlappen bei der Methode des Einbringens des Gewebes in flüssigen Stickstoff war, desto höher wurde der Quotient. BARTON (12) verweist auf eine Untersuchung von BROSNAN et al. (nach 12), die bei normalen Ratten nach 2 Min. hepatischer Ischämie eine Erhöhung des Quotienten auf das drei- bis vierfache fanden. Im Gegensatz zur Summe der Ketonkörper reagiert der Quotient sehr empfindlich auf eine verlängerte Abkühlungszeit.

4.2 Narkose

In der erwähnten Untersuchung von VAN DE LOO (125) wurde auch der Einfluß der Narkosemittel auf den Metabolitgehalt geprüft. Die besten Ergebnisse wurden bei einem Vergleich von Pentobarbital, Äther und Erschlagen (d.h. ohne Narkose, aber Stress) mit der Anwendung von Pentobarbital erzielt: höchster Wert für ATP, niedrige Werte für Lactat und Pyruvat.

FAUPEL et al. (57) fanden in einer Untersuchung entscheidende Veränderungen bei allen untersuchten Substraten im Vergleich von Narkoseanwendung und einer neuen, schnellen und narkosefreien (aber, was die Materialausbeute anbetrifft, sehr unergiebigen) Methode der Probengewinnung. Unter Pentobarbital(Nembutal^{R})-Narkose war der Gehalt an ADP niedriger, an AMP, Lactat und Pyruvat höher, auch der Quotient Lactat/Pyruvat war erhöht.

Auf weitere Untersuchungen zum Einfluß von Pentobarbital auf den Organismus sei nur kurz hingewiesen. WILSON (191) findet beim Endotoxinschock bei Pentobarbitalnarkose (extrem hohe Dosierung) eine erniedrigte Rectaltemperatur. BARTON (12) findet eine Erniedrigung der Freien Fettsäuren im Blut. IGNELZI (98) diskutiert eine membranstabilisierende und die Lysosomenaktivität hemmende Wirkung von Barbituraten. FRIEDMAN et al. (64) finden einen Einfluß auf den Histamin- und Noradrenalingehalt des Mittelhirns, der erhöht, und auf den Bluthistamingehalt, der gesenkt wird.

Für die Anwendung von Dexamethason ist nicht zu vergessen, daß durch Pentobarbital und andere Barbiturate in der Leber eine Enzyminduktion erfolgt, die beim Menschen die Plasma-Halbwertszeit um 40 bis 50 % erniedrigen kann (31,81). Die Ausscheidung unkonjugierter, polarer Metabolite (vorwiegend 6-hydroxylierte Derivate) im Urin wird erhöht (81). Bei einmaliger Anwendung von Pentobarbital und der hohen Dosierung von Dexamethason dürfte dieser Effekt jedoch zu vernachlässigen sein.

5.4.3 Die Bezugsgröße der Metabolitkonzentration

Verändert sich der Wassergehalt eines Gewebes, verändert sich auch die Konzentrationen der Metaboliten in diesem Gewebe, auch wenn der Gesamtgehalt des Organs gleichbleibt. Im Abschnitt über die Veränderungen der Leber nach Verbrennungen wurde auf Untersuchungen verwiesen, in denen bei männlichen Ratten starke Veränderungen des Wassergehaltes nachgewiesen wurden (7), bei weiblichen Ratten dies jedoch nicht bestätigt werden konnte (89). Aus technischen Gründen wurde darauf verzichtet, den Gehalt der Metabolite auf den DNA-Gehalt oder die Gesamtleber, wie dies ARTURSON (7) tut, zu beziehen. Dies ist auch in Übereinstimmung mit der Auffassung, daß der Metabolitgehalt auf das Frischgewicht bezogen werden soll (HOHORST nach 125).
Da Dexamethason eine anti-ödematöse Wirkung hat, ist in den ersten Stunden eine geringere Ödembildung in der Leber zu erwarten. Inwieweit Dexamethason einen Einfluß auf den Wasserverlust aus der Leber, der nach ARTURSON (7) schon nach 12 Stunden einsetzt, hat, muß offen bleiben. Weitere Untersuchungen dazu sind angebracht.

5.5 Labormethoden

Die Organe wurden in flüssigem Stickstoff von Hand zu einem feinen Pulver zermörsert, das dann in ein Reagenzglas gegeben, abgewogen und mit Säure zur Enteiweißung vermischt wurde. Nach Durchmischung bis zum Auftauen (60 Sec.) und Aufbewahren im Eisbad wurde zentrifugiert (bei 5200 U/Min., 10 Min.). Der Überstand kam dann sofort zur Analyse. Doppelbestimmungen wurden, ausser zu Versuchsbeginn, nicht durchgeführt. Da nur eine begrenzte Probemenge zur Verfügung stand, wurde nur jeweils eine Analyse gemacht.

5.5.1 Acetacetat

Zur Bestimmung von Acetacetat wurde die von WILLIAMSON et al. (186) angegebene Methode in leicht modifizierter Form verwendet. Zur Enteiweißung wurde 1 g Gewebepulver mit 2 ml 30 % Perchlorsäure ($HClO_4$, Lösung II) versetzt und unter Zufügen von 5 ml Wasser bis zum Auftauen (ca. 60 Sec.) vermischt. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand mit 20 % Kalilauge (KOH, Lösung III) auf ein pH von 5,5 eingestellt. Danach Stehenlassen des Reagenzglases im Eisbad für 30 Min., dann erneute Zentrifugation. Der Überstand wurde dann mit 0,1 g/ml Florisil 30 Sec. lang verschüttelt, um aus der Lösung Flavine zu entfernen und die nicht-enzymatische Oxidation von NADH zu verringern. Der Überstand nach Abzentrifugation des Florisil kam dann zur enzymatischen Analyse. In einem Vorversuch wurde verglichen, ob die bei WILLIAMSON et al. (186) und BARTON (12) angegebene Zentrifugation mit 30 000 g, sowie die Verwendung von Florisil, unterschiedliche Werte zur Zentrifugation mit 5 200 U/Min. und Verzicht auf Florisil ergeben. Da die Zentrifugation mit hoher Drehzahl kaum unterschiedliche Werte erbrachte, wurde auf die Zentrifugation mit der Ultrazentrifuge verzichtet. Im Vergleich Florisil/Nicht-Florisil ergaben sich so große Differenzen, daß eine Anwendung dieses Adsorptionsmittels gerechtfertigt schien. Die Bestimmung erfolgte dann entsprechend den Angaben BERGMEYER (20) mit einem enzymatischen Test.

Das Prinzip:

Überführung von Acetacetat durch beta-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (beta-HBDH) in beta-Hydroxybutyrat (beta-Hdb) unter Oxidation von NADH zu NAD.

(1) $\text{Acetacetat} + \text{NADH} + H^+ \xrightleftharpoons{\beta\text{-HBDH}} \beta\text{-Hdb} + \text{NAD}$

Gemessen wurde die Abnahme der Extinktion als Maß für die Abnahme von NADH bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Lösungen:

I Phosphat-Puffer (0,1 M; pH = 6,8)

II Perchlorsäure (30 % $HClO_4$)

III Kalilauge (20 % KOH)

IV Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (ca. 6 mM NADH; 10 mg NADH in 2 ml Wasser gelöst)

V 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH, 5 mg Protein/ml; fertige Suspension in Ammonium-sulfat-Lösung)

Durchführung:

Wegen möglicher Verunreinigung der ß-HBDH-Lösung mit Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Malat-Dehydrogenase (MDH), welche ebenfalls NADH verbrauchen, indem sie Pyruvat in Lactat, bzw. Malat in Oxalacetat umwandeln, ist es notwendig, diese beiden Reaktionen zuerst vollständig ablaufen zu lassen.

2,0 ml der Probe werden mit 1,0 ml des Puffers (Lösung I) und 0,1 ml NADH (Lösung IV) versetzt und die Veränderung der Extinktion über mindestens 20 Min. verfolgt, bis sich ein konstanter Wert einstellt (E_1).

Dann wird die Reaktion (1) durch Zugabe von 0,01 ml ß-HBDH (Lösung V) gestartet. Die Extinktion wird nach 10, 15 und 20 Min. abgelesen und die Extinktion E_2 durch Extrapolation ermittelt.

Die Konzentration ergibt sich nach folgender Formel:

$$c = (E_1 - E_2) \times 0{,}249 \times F \quad (mM/kg)$$

F : Faktor zur Berücksichtigung der Verdünnung durch Flüssigkeitszufuhr bei pH-Einstellung und zur Umrechnung auf Feuchtgewicht.

Die Bestimmungen wurden in Halbmikroküvetten und bei einer Temperatur zwischen 21° und 24° C durchgeführt. Die Herstellung der Lösungen entsprechen den Angaben bei BERGmeyer (20).

Davon abweichend war die Säure zur Enteiweißung (Lösung II), wofür hier 30 % Perchlorsäure zur Anwendung kam. Das Florisil hatte eine Korngröße von 0,15 - 0,25 mm und wurde von der Firma Merck, Darmstadt, bezogen (Artikel Nr. 12 518). Die verwendeten Enzyme stammten von der Firma Boehringer, Mannheim.

5.2 Beta-Hydroxybutyrat

Die Bestimmung von beta-Hydroxybutyrat (Hdb, Hydroxybutyrat) erfolgte aus demselben Überstand wie Acetacetat (s.o.) und entsprechend den Angaben von BERGMEYER und BERNT(20) in einem enzymatischen Test.

Das Prinzip:

Die Reaktion ist dieselbe, die auch der Bestimmung von Acetacetat zu Grunde liegt.

(1) ß-Hdb + NAD $\xrightleftharpoons{\text{ß-HBDH}}$ Acetacetat + NADH + H^+

Entscheidend für die Richtung des Reaktionsablaufs ist das pH und die Abtrennung des entstehenden Acetacetat als Hydrazon. Dann läuft die Reaktion von links nach rechts ab.

Gemessen wurde die Zunahme der Extinktion bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Lösungen:

I Tris-Puffer (0,1 M; pH = 8,5)

II Hydrazin/Tris-Puffer (0,77 M Hydrazin, 77 mM Tris, 2 mM EDTA; pH = 8,5)

III Perchlorsäure (30 % $HClO_4$)

IV Kalilauge (20 % KOH)

V Nicotinamid-adenin-dinucleotid (ca. 14 mM NAD; 20 mg NAD in 2 ml Wasser gelöst)

VI 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH, 5 mg Protein/ml)

Durchführung:

Von der Probe werden 2 ml mit 1,0 ml des Hydrazin/Tris-Puffers (Lösung II) und 0,1 ml der NAD-Suspension (Lösung V) vermischt und die Extinktion E_1 bestimmt.

Durch Zugabe von Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (Lösung VI) wird die Reaktion (1) gestartet. Ablesen der Extinktion nach 40, 50 und 60 Min., Ermittlung der Extinktion E_2

durch Extrapolation. Formel zur Berechnung der Konzentration, Herkunft der Enzyme und Zusammenstellung der Lösungen s.o. unter Acetacetat.

5.5.3 Adenosindiphosphat

Die Bestimmung von Adenosindiphosphat (ADP) erfolgte mit einer Test-Combination der Firma Boehringer, Mannheim. Abweichend von den Angaben in der Testanleitung war die Zugabe von 2,5 g Gewebe anstatt von 5 ml Blut zur Enteiweißungs-Säure.

Das Prinzip:

Umwandlung von ADP und Phosphoenolpyruvat (PEP) mittels Pyruvatkinase (PK) in ATP und Pyruvat.

(1) $ADP + PEP \underset{}{\overset{PK}{\rightleftharpoons}} ATP + Pyruvat$

Das so entstandene Pyruvat wird durch die Lactat-Dehydrogenase in Lactat überführt, wobei NADH zu NAD oxidiert wird.

(2) $Pyruvat + NADH + H^+ \overset{LDH}{\rightleftharpoons} Lactat + NAD$

Gemessen wurde die Änderung der Extinktion durch Abnahme von NADH bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Lösungen:

I	Triäthanolamin-Puffer	(0,5 M/l) + K_2CO_3 (2,0 M/l)
II	Phosphoenolpyruvat	(10 mM/l)
	KCl	(1,3 M/l)
	$MgSO_4$	(0,4 M/l)
III	Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid	(2,5 mM/l NADH)
IV	Lactat-Dehydrogenase	(LDH, 500 U/ml)
V	Pyruvat-Kinase	(PK, 100 U/ml)
VI	Myokinase	(MK, 720 U/ml)

Durchführung:

Kalte Perchlorsäure (30 % $HClO_4$), wird mit 2,5 g Gewebe vermischt. Darauf Zentrifugation mit 5 200 U/Min. und Abgießen des Überstands, 5 ml davon werden dann in ein Reagenzglas abpipettiert. Zufügen von 1,0 ml Triäthanolamin - Puffer und Stehenlassen im Eisbad für 10 Min., dann erneute Zentrifugation und anschließend Erwärmung auf 25° C.

Von diesem Überstand werden 2 ml in eine Küvette gegeben und 0,02 ml der Lösung II, sowie 0,20 ml der Lösung III (NADH) und der Lösung IV (LDH) zugefügt, gemischt und die Extinktion E_1 nach 5 Min. abgelesen.
Dann Zugabe von 0,02 ml der Lösung V (PK), mischen und abwarten des Stillstands der Reaktion, sowie Messung der Extinktion E_2 nach etwa 5 Min. Bei Nicht-Stillstand werden weitere Messungen im Abstand von 2 Min. gemacht und auf die Zeit der Zugabe von Lösung V extrapoliert.
Durch Zugabe von Lösung VI (Myokinase) sollte folgende Reaktion gestartet werden:

(3) AMP + ATP $\overset{MK}{\rightleftharpoons}$ 2 ADP

Ablesen der Extinktion nach 15 Min., (bzw. Weitermessung und Extrapolation wie in der vorhergehenden Reaktion).
Berechnung der Konzentration nach der Formel:

$$C = (E_1 - E_2) \times 0{,}429 \times F \text{ (mM/kg)}$$

F : s.o. 5.5.1
Die Weiterreaktion mit der Myokinase (MK) ergab keine auswertbaren Ergebnisse.

5.5.4 Creatinphosphat

Zur Enteiweißung wurde für die Bestimmung von Creatinphosphat (CrP) 1 g pulverisiertes Gewebe in 3,25 ml 6 % Perchlorsäure gegeben und bis zum Auftauen homogenisiert. Nach Zentrifugation (5 200 U/Min.) wurde 1 ml des Überstandes mit K_2CO_3 (5 Molar) auf ein pH von 7,4 eingestellt, im Eisbad 10 Min. sedimentiert und nochmals zentrifugiert. Der Überstand kam dann zur enzymatischen Analyse.

Prinzip:

Phosphatübertragung von CrP auf ADP durch Katalysation der Creatinkinase (CK). Das entstehende ATP wird mit Hexokinase (HK) und Glucose zu Glucose-6-Phosphat (G-6-P) unter Rückbildung von ADP umgesetzt. Als Indikatorreaktion dient die NADP-abhängige Oxidation des G-6-P durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-P-DH).

(1) CrP + ADP $\xrightleftharpoons{CK}$ Creatin + ATP

(2) ATP + Glucose $\xrightleftharpoons{HK}$ G-6-P + ADP

(3) G-6-P + NADP + H_2O $\xrightleftharpoons{G\text{-}6\text{-}P\text{-}DH}$ 6-Phosphogluconsäure + NADPH + H^+

Gemessen wurde die Extinktionsänderung durch die Zunahme von NADPH bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Lösungen:

I Triäthanolamin-Puffer (50 mM; pH = 7,5 - 7,6)
II Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Phosphat (7 mM NADP)
III Magnesiumchlorid (0,1 M $MgCl_2$)
IV Glucose (0,5 M)
V Perchlorsäure (6 % $HClO_4$)
VI Kaliumcarbonat (5 mM K_2CO_3)
VIII Adenosindiphosphat (22 mM)
IX Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (1 mg Protein/ml)
X Hexokinase (2 mg Protein/ml)
XI Creatinkinase (5 mg Protein/ml)

Durchführung:

Zunächst Herstellung eines Reagentien-Mix aus folgenden Substanzen:

Puffer (Lösung I)	1,5
NADP-Lösung (II)	0,1
$MgCl_2$-Lösung (III)	0,1
ADP-Lösung (VIII)	0,02
G-6-P-DH (IX)	0,005
Glucose (IV)	0,1
Hexokinase	0,005
Aqua ad	1,99

Dieser Reagentien-Mix wird in eine Küvette pipettiert und 0,5 ml Überstand aus der Gewebeprobe und 0,5 ml Wasser zugefügt. Die Extinktion wird automatisch 25 Min. verfolgt, ATP und G-6-P reagieren ab. Der Stillstand wird abgewartet oder die Schleichreaktion registriert, die Extinktion E_1 ermittelt. Dann folgt die Zugabe von 0,01 ml Creatinkinase (Lösung XI), es wird gemischt und nach 15 Minuten die Extinktion E_2 abgelesen.

Formel für die Berechnung der Konzentration:

$$c = 0{,}482 \times (E_2 - E_1) \times F \quad (mM/kg)$$

F : s.o. 5.5.1

Die Lösungen wurden entsprechend den Angaben bei BERGMEYER (20) angesetzt, die Enzyme von der Firma Boehringer, Mannheim, bezogen.

5.5 Zink und Magnesium

Zur Bestimmung von Zink und Magnesium im Gehirn und in der Leber wurde 1 g pulverisiertes Gewebe in 5 ml 0,6 N Perchlorsäure gebracht, gemischt bis zum Auftauen und dann zentrifugiert. Der Überstand wurde abgegossen und bis zur Bestimmung eingefroren. Die Bestimmung erfolgte dann mit dem Atomabsorptionsspektrometer (Typ FMD 4 der Firma Zeiss). Die Umrechnung der Konzentration erfolgte unter der Annahme eines Wassergehalts von 75 % in Gehirn und Leber (vgl. 20).

5.6 Statistische Methode

Das Ziel einer statistischen Prüfung ist es, herauszufinden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit die Mittelwerte zweier Stichproben sich unterscheiden. Dazu wird die Nullhypothese gebildet, die besagt, daß kein Unterschied zwischen den beiden Stichproben vorliegt. Dann wird untersucht, mit welcher Wahrscheinlichkeit diese Aussage zutrifft. Bei geringer Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese wird angenommen, daß sich die Stichproben unterscheiden, ihre Differenz signifikant ist. Die Grenze für die Verwerfung der Nullhypothese wird allgemein bei biologischen Untersuchungen bei weniger als 0,05 oder 0,01 Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese angenommen (Signifikanzniveau). Das bedeutet, daß bei einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 0,05 (bzw. 0,01) die Nullhypothese verworfen und angenommen wird, daß die beiden Stichproben sich (signifikant) unterscheiden.

Umgekehrt heißt das natürlich auch, daß (bei einer großen Zahl von Untersuchungen) in 5 (oder 1) von 100 Fällen fälschlicherweise eine Differenz als gesichert angenommen wird.
Für die Anwendung statistischer Tests müssen einige Bedingungen erfüllt sein. Die Stichproben müssen unabhängig sein, für manche Tests auch gleiche Verteilungsform, gleiche Varianzen und Normalverteilung aufweisen. Da eine diesbezügliche Prüfung der gewonnenen Ergebnisse unterschiedliche Varianzen, keine Normalverteilung, aber gleiche Verteilungsform und Unabhängigkeit ergab, kam die Anwendung des U-Test nach WILCOXON MANN und WHITNEY (156) in Frage.
Die Resultate sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.
Verwendete Abkürzungen:

$\bar{x}$: Mittelwert der Stichprobe
s : Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$: Mittlerer Fehler des Mittelwerts
n : Anzahl der Meßwerte
p : Signifikanzniveau
n.s.: nicht signifikant

6. Ergebnisse

6.1 Das Verhalten der Ketonkörper in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason

6.1.1 Acetacetat

Sowohl in der Gruppe der behandelten, als auch in der der unbehandelten Tiere ist eine Abnahme der Acetacetatkonzentration in der Leber über den Beobachtungszeitraum festzustellen.
In der unbehandelten Gruppe erfolgt dieser Abfall signifikant zwischen der 12. und 24. Stunde p.c., gefolgt von einem - allerdings nicht statistisch belegbaren - weiteren Abstieg. Für die Konzentration am Ende der Woche liegen keine Ergebnisse vor.
In der Gruppe der mit Dexamethason behandelten Tiere erfolgt die Abnahme der Konzentration erst zwischen

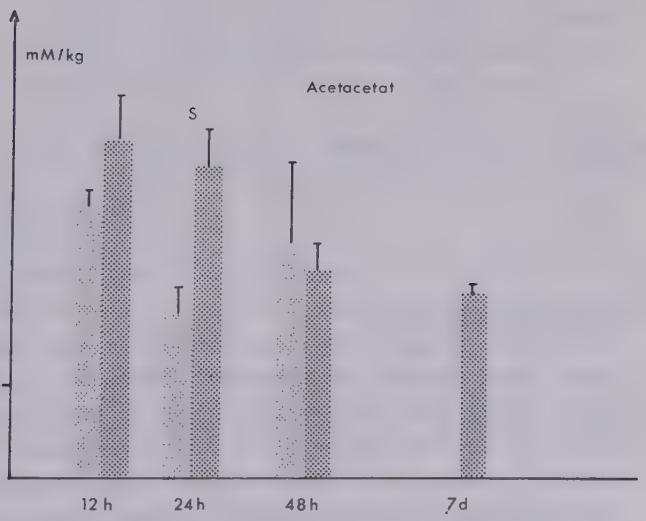

Abb. 1 Das Verhalten von Acetacetat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit ▓▓ und ohne ▒▒ Therapie mit Dexamethason, S=: Signifikante Differenz zwischen unbehandelter und behandelter Gruppe.

dem Ende des ersten und zweiten Tages. Danach bleibt die Konzentration anscheinend (Schwankungen können mangels Bestimmungen nicht beobachtet werden) auf dem erreichten Niveau.
Mit einer Ausnahme weisen die Gruppen keine Differenz auf. Nur am Ende des ersten Tages sind die Acetacetatkonzentrationen in den Lebern der unbehandelten Tiere signifikant niedriger als in denen der behandelten.

Tabelle 1

Das Verhalten der Acetacetatkonzentration in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.
(Die Konzentrationen sind hier und im Folgenden immer in mM/kg Feuchtgewicht angegeben, wenn nicht ausdrücklich anders aufgeführt).

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,030	0,018	0,026	-	0,038	0,035	0,023	0,021
s	0,007	0,009	0,027	-	0,025	0,019	0,014	0,011

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Acetacetat

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	-	0.05	0.05	-	n.s.	-	-	-
24h-	-	-	n.s.	-	-	0.05	-	-
48h-	-	-	-	-	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	-	-
12h+	-	-	-	-	-	n.s.	0.05	0.05
24h+	-	-	-	-	-	-	0.05	0.01
48h+	-	-	-	-	-	-	-	n.s.

6.1.2 Beta-Hydroxybutyrat

In beiden Gruppen fällt die Konzentration von Beta-Hydroxybutyrat in der Leber innerhalb der ersten Woche nach Verbrennung ab. In der unbehandelten Gruppe hebt sich die Konzentration am 7. Tag signifikant von den Werten an den ersten beiden Tagen p.c. ab. In der Dexamethasongruppe gilt dies für den Wert 12 Stunden nach Verbrennung zu den übrigen Meßzeitpunkten, hier ist die Konzentration signifikant höher als an allen folgenden Tagen.

Im Vergleich der beiden Gruppen ist nur gegen Ende der Woche ein signifikanter Unterschied festzustellen: Die mit Dexamethason behandelten Tiere haben eine höhere Hydroxybutyratkonzentration in der Leber.

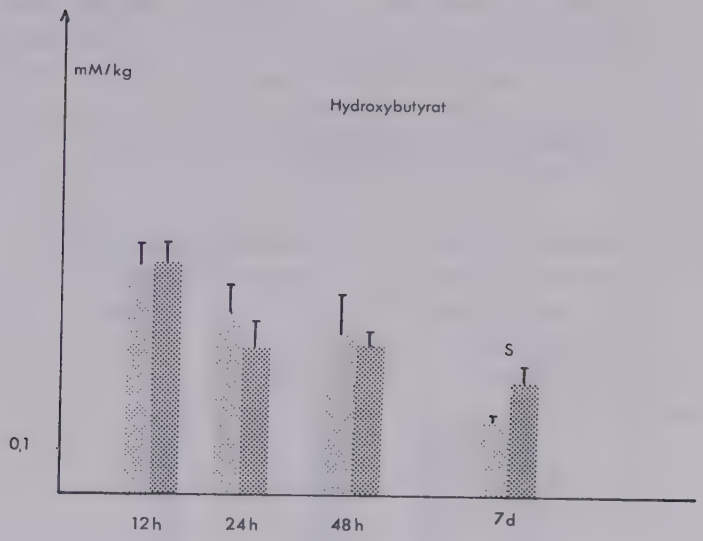

Abb. 2 Das Verhalten von Hydroxybutyrat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Tabelle 1

Konzentration von Hydroxybutyrat in der Leber nach Verbrennung mit (+) und ohne (-) Dexamethason-Therapie.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,501	0,412	0,361	0,172	0,515	0,331	0,339	0,264
s	0,156	0,173	0,272	0,037	0,211	0,299	0,162	0,158

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Beta-Hydroxybutyrat

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	0.01	n.s.	-	-	-
24h-	-	n.s.	0.01	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	.0.05	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	0.05
12h+	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	n.s.

6.1.3 Summe der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat

Auf Grund der hohen Standardabweichungen ist in der unbehandelten Gruppe keine Veränderung statistisch belegbar, obgleich die Werte eine Abnahme nahelegen. Die Anzahl der Bestimmungen ist zu klein.

In der behandelten Gruppe ist die Abnahme nach der 12. Stunde signifikant, sowohl zur 24. Stunde, als au zu den folgenden Meßzeitpunkten.

Im Vergleich der Gruppen untereinander ist kein Unte schied statistisch untermauert.

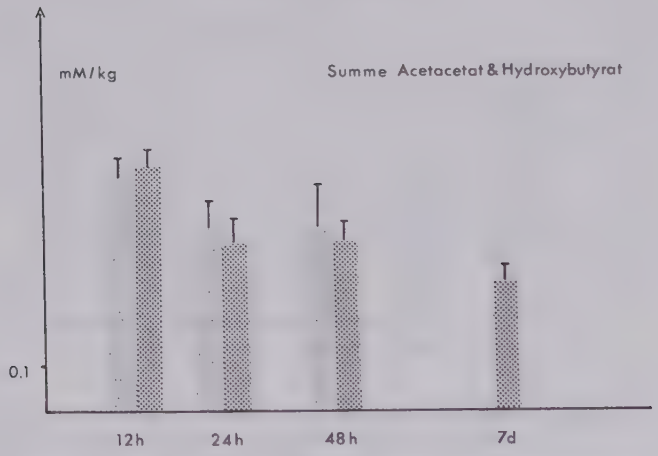

Abb. 3 Das Verhalten der Summe der Ketonkörper Aceta cetat und Hydroxybutyrat in der Leber nach ex perimenteller Verbrennung mit und ohne Therap mit Dexamethason.

Tabelle 1

Das Verhalten der Summe der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexame son.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h+	24h+	48h +	
$\bar{x}$	0,532	0,410	0,407	-	0,545	0,383	0,384	0
s	0,155	0,167	0,305	-	0,216	0,309	0,199	0

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Summe Acetacetat und Hydroxybutyrat

	24h -	48h -	7d -	12h+	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	-
24h-	-	n.s.	-	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	-	-	-	n.s.	-
12h+	-	-	-	-	0.05	0.01	0.01
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	n.s.

6.1.4 Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat

In der Gruppe der nicht behandelten Tiere ist im Beobachtungszeitraum keine Veränderung statistisch belegbar. In der Dexamathason-Gruppe sind dagegen die Veränderungen von Meßzeitpunkt zu Meßzeitpunkt signifikant: Abnahme von der12. zur 24. Stunde p.c., gefolgt von einer Wiederzunahme zum Ende des 2. Tages, dessen Wert dann sich von dem der 12. Stunde nicht unterscheidet. Am 7. Tag ist dann erneut eine Abnahme des Quotienten festzustellen.

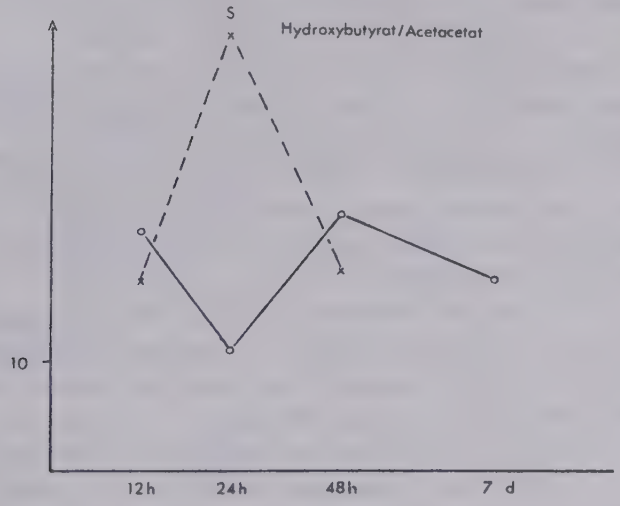

Abb. 4 Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Im Vergleich der Gruppen ist nur nach 24 Stunden ein signifikanter Unterschied festzustellen: Die unbehandelte Gruppe hat einen deutlich höheren Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten als die Dexamethason-Gruppe.

Tabelle 1

Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	17,34	38,84	17,90	-	21,52	10,63	23,32	17,17
s	6,56	42,88	13,88	-	32,54	11,14	33,81	17,65

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	-
24h-	-	n.s.	-	-	0.05	-	-
48h-	-	-	-	-	-	n.s.	-
12h+	-	-	-	-	0.05	n.s.	n.s.
24h+	-	-	-	-	-	0.01	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	0.05

6.2 Das Verhalten von Adenosindiphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung unter Therapie mit Dexamethason

In der unbehandelten Gruppe ist lediglich zwischen dem Ende des zweiten Tages und dem Ende der Woche eine signifikante Abnahme des Adenosindiphosphatgehalts der Leber zu verzeichnen.

In der Gruppe der behandelten Tiere ist dagegen die Veränderung von Meßzeitpunkt zu Meßzeitpunkt signifikant. Abnahme im ersten Intervall, dann Zunahme und erneuter Abfall zum siebten Tag.

Im Vergleich der Gruppen zeigen sich nur am Ende der Woche signifikant niedrigere Werte in der Dexamethasongruppe im Vergleich zur unbehandelten Gruppe. Der durch die Grafik nahegelegte Unterschied nach den ersten 24 Stunden kann nicht statistisch untermauert werden.

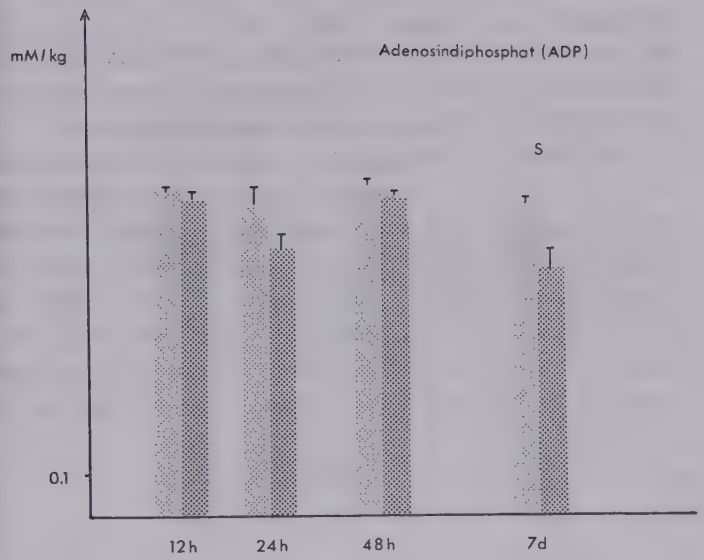

Abb. 5 Das Verhalten von Adenosindiphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Tabelle 1

Das Verhalten der ADP-Konzentration in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,728	0,704	0,749	0,710	0,706	0,600	0,719	0,563
s	0,030	0,106	0,026	0,017	0,067	0,127	0,065	0,183

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Adenosindiphosphat in der Leber

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-
24h-	-	n.s.	n.s.	-	0.1	-	-
48h-	-	-	0.05	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	0.05
12h+	-	-	-	-	0.05	n.s.	0.05
24h+	-	-	-	-	-	0.01	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	0.01

6.3 Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

In der Gruppe der unbehandelten Tiere ist trotz des Anscheins der Grafik und Dank der kleinen Anzahl der Werte keine Veränderung statistisch belegbar.
In der Dexamethasongruppe ist dagegen die Abnahme von der 12. zur 24. Stunde signifikant. Ebenso der Wiederanstieg beim 48-Stunden-Wert. Gegen Ende der Woche ist dann wieder ein (signifikanter) Abfall zu verzeichnen. Dazu ist gegen Ende der Woche der einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen: In der Dexamathason-Gruppe ist die Konzentration an Creatinphosphat niedriger als in der unbe

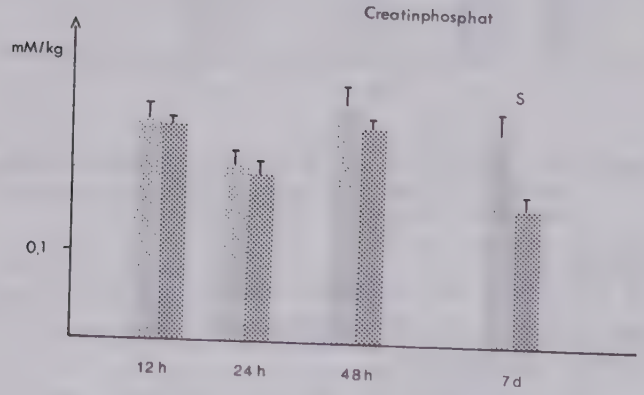

Abb. 6 Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Tabelle 1

Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Dexamethason-Therapie.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,247	0,202	0,268	0,238	0,245	0,189	0,246	0,156
s	0,064	0,047	0,072	0,080	0,054	0,082	0,051	0,081

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Creatinphosphat im Gehirn

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-
24h-	-	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	n.s.	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	0.05
12h+	-	-	-	-	0.05	n.s.	0.01
24h+	-	-	-	-	-	0.05	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	0.01

Ein Vergleich mit Creatinphosphatkonzentrationen im Gehirn, bestimmt 1 bzw. 24 Stunden nach einer Operation zur Freilegung der Carotis an Ratten (ebenfalls Sprague-Dawley Ratten des Stammes Wistar) ergab folgendes:

Die Konzentration lag 1 Stunde nach der Operation mit 0,423 mM/kg (s = 0.,153 mM/kg) signifikant über allen nach Verbrennung in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Werten, unaubhängig ob Therapie erfolgte oder nicht.

Die Creatinphosphatkonzentration 24 Stunden nach Operation wurde mit 0,297 mM/kg (s = 0,061 mM/kg) angegeben.

Im Vergleich mit der unbehandelten verbrannten Gruppe ist nur 24 Stunden p.c. ein signifikant niedrigerer Wert festzustellen, für die anderen Meßzeitpunkte ist statistisch kein Unterschied zu belegen.

In der Dexamethasongruppe sind die Werte 12 Stunden ($p = 0,05$), 24 Stunden ($p = 0.01$) und 7 Tage nach Verbrennung ($p = 0.01$) signifikant niedriger als in der zum Vergleich herangezogenen Gruppe.

(Werte für Creatinphosphat im Gehirn nach Scheinoperation zur Freilegung der Carotiden von Trapp bzw. Schneider, Dissertationen an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, unveröffentlicht.)

6.4 Das Verhalten von Magnesium und Zink in Leber und Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason

6.4.1 Magnesium in der Leber

In der unbehandelten Gruppe sind keine Veränderungen des Magnesiumgehalts in der Leber statistisch signifikant festzustellen.

In der Dexamethason-Gruppe ist der Wert nach 12 Stunden signifikant höher als zu den folgenden Meßzeitpunkten und unterscheidet sich signifikant von dem der unbehandelten Gruppe: er liegt signifikant höher.

Im folgenden ergeben sich keine Differenzen zur unbehandelten Gruppe mehr.

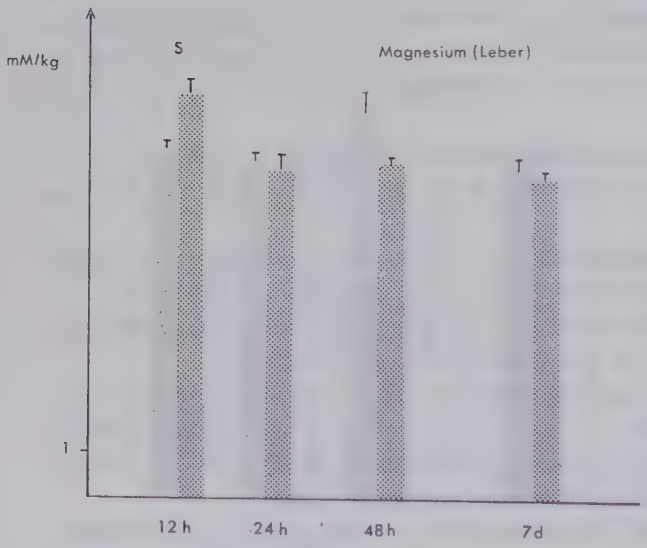

Abb. 7 Das Verhalten von Magnesium in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason..

Tabelle 1

Das Verhalten von Magnesium in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamathason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	8,013	7,772	7,800	7,553	9,250	7,446	7,648	7,358
s	0,466	0,514	0,816	0,725	1,904	1,617	0,737	0,966

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Magnesium in der Leber

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	n.s.	0.01	-	-	-
24h-	-	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	n.s.	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	n.s.
12h+	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	n.s.

6.4.2 Zink in der Leber

In beiden Gruppen erfolgt eine Abnahme des Zinkgehaltes innerhalb des Beobachtungszeitraumes. In der unbehandelten Gruppe ist die Abnahme zwischen dem Ende des ersten Tages und des zweiten Tages deutlicher, während in der Dexamethason-Gruppe die Abnahme zum 7. Tag hin dominiert.

Nach 24 Stunden ist die einzige Differenz zwischen den beiden Gruppen signifikant festzustellen, die Dexamethason-Gruppe hat einen geringeren Zinkgehalt.

Tabelle 1

Das Verhalten von Zink in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	1,109	1,217	0,862	0,761	1,020	1,083	1,024	0,746
s	0,197	0,096	0,093	0,197	0,128	0,299	0,265	0,160

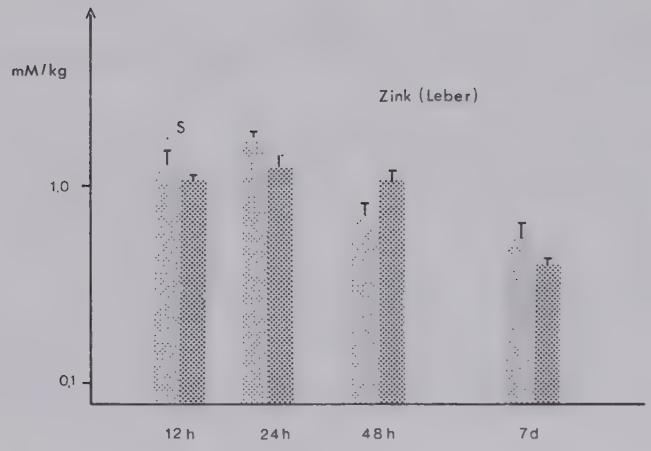

Abb. 8 Das Verhalten von Zink in der Leber nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Zink in der Leber

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	n.s.	0.01	n.s.	-	-	-
24h-	-	0.05	0.01	-	0.01	-	-
48h-	-	-	n.s.	-	-	n.s.	-
7d-	-	-	-	-	-	-	n.s.
12h+	-	-	-	-	n.s.	n.s.	0.01
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	0.01
48h+	-	-	-	-	-	-	0.01

6.4.3 Magnesium im Gehirn

In der Gruppe der nicht behandelten Tiere ist statistisch keine Veränderung festzustellen.
In der Dexamathason-Gruppe ist nur der Abfall der Magnesiumkonzentration gegen Ende der ersten Woche deutlich. Zu diesem Zeitpunkt liegt der Wert der Dexamethason-Gruppe signifikant unter dem der unbehandelten Gruppe.

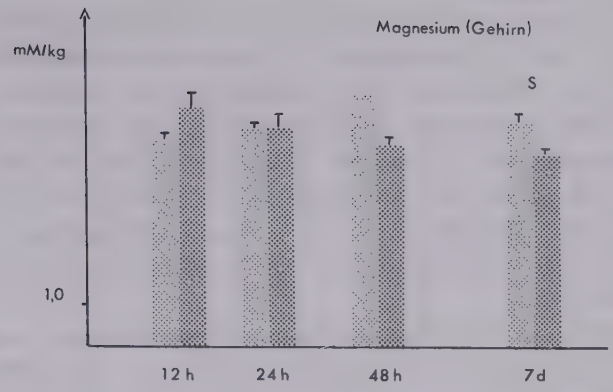

Abb. 9 Das Verhalten von Magnesium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamathason.

Tabelle 1

Das Verhalten von Magnesium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	4,730	4,936	5,795	5,161	5,109	5,378	4,943	4,580
s	0,367	0,407	-	0,561	0,405	0,976	1,286	0,606

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Magnesium im Gehirn

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	n.s.	-	n.s.	n.s.	-	-	-
24h-	-	-	n.s.	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	-	-	-	-	-
7d-	-	-	-	-	-	-	0.05
12h+	-	-	-	-	n.s.	n.s.	0.05
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	0.05
48h+	-	-	-	-	-	-	0.05

6.4.4 Zink im Gehirn

In der unbehandelten Gruppe ist die Zink-Konzentration im Gehirn am Ende des 1. Tages signifikant niedriger als 12 Stunden und 7 Tage nach der Verbrennung. Bei den mit Dexamethason behandelten Tieren nimmt die Zinkkonzentration zwischen der 12. und der 24. Stunde signifikant ab. Der 12-Stunden-Wert liegt signifikant höher als alle folgenden. Zwischen dem Ende des 2. Tages und dem Ende der Woche erfolgt ein (signifikanter) Anstieg.

Im Vergleich der Gruppen liegt die unbehandelte Gruppe nach 12 Stunden unter, nach 7 Tagen über der Dexamethasongruppe.

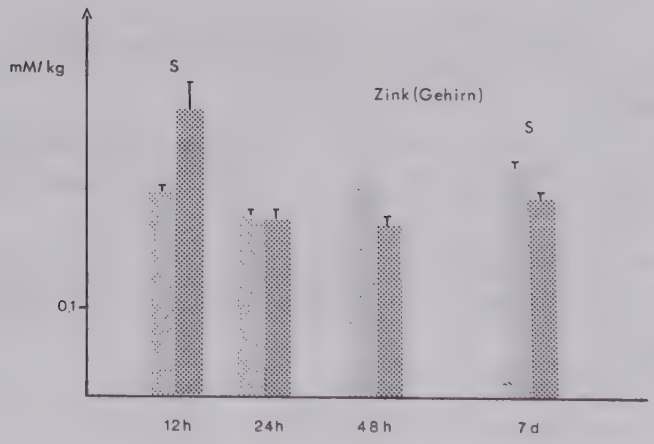

Abb. 10 Das Verhalten von Zink im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit und ohne Therapie mit Dexamethason.

Tabelle 1

Das Verhalten von Zink im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit (+) und ohne (-) Therapie mit Dexamethason.

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,233	0,206	0,246	0,261	0,324	0,200	0,195	0,226
s	0,009	0,010	-	0,034	0,106	0,034	0,048	0,027

Tabelle 2

Signifikanzübersicht: Zink im Gehirn

	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
12h-	0.05	-	n.s.	0.05	-	-	-
24h-	-	-	0.01	-	n.s.	-	-
48h-	-	-	-	-	-	-	-
7d-	-	-	-	-	-	-	0.05
12h+	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01
24h+	-	-	-	-	-	n.s.	n.s.
48h+	-	-	-	-	-	-	0.05

6.5 Letalität nach Verbrennungen und Dexamathsontherapie

Es wurden 436 männliche und 177 weibliche Ratten verbrannt und mit Dexamethason behandelt. Im Beobachtungszeitraum verstarben 66 der männlichen und 133 der weiblichen Tiere. Bei 43,95 % der verstorbenen männlichen und bei 97,74 % der verstorbenen weiblichen Tiere trat der Tod in den ersten 48 Stunden nach Verbrennung ein. Eine ausführliche Darstellung der Letalität unter Dexamethasontherapie findet sich in der Dissertation von BOSCH (in Vorbereitung, (27), siehe auch 7.5.

7. Diskussion der Ergebnisse

7.1 Das Verhalten der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

In den ersten beiden Tagen nach Verbrennung kann zwischen den Gruppen der mit Dexamethason behandelten und der unbehandelten Tiere kein Unterschied in der Konzentration der Summe der Ketonkörper und der Konzentration des Hydroxybutyrats festgestellt werden. Da Acetacetat nur einen geringen Anteil an der Summe hat, fällt dessen signifikant niedrigerer Wert 24 Stunden nach Verbrennung hierbei nicht ins Gewicht. Die Ketonkörperproduktion in der Leber scheint demnach in den ersten zwei Tagen nach Verbrennung durch Dexamethason nicht beeinflußt zu werden.

Der höchste Wert für die Ketonkörperkonzentration wird in den ersten zwölf Stunden nach der Verbrennung erreicht, danach folgt ein Abfall. Für die Ketonkörperkonzentration im Blut fand SCHICK (157), (gleiches Verbrennungsmodell), einen Anstieg bis zur 36. Stunde nach Verbrennung. Da die Ketonkörper zunächst in der Leber produziert werden müssen, liegt hier kein Widerspruch vor, die Ausschüttung folgt auf die Produktion.

Die beiden Faktoren der Dexamethason-Wirkung, die verstärkte Lipolyse und die Beschleunigung des Citratcyclus, scheinen sich in den ersten zwei Tagen nach Verbrennung aufzuheben.

Ein Vergleich der Summe der Ketonkörper gegen Ende des Beobachtungszeitraums ist nicht möglich, da für Acetacetat keine Werte aus der unbehandelten Gruppe vorliegen. Nimmt man jedoch Hydroxybutyrat als Indikator für die gesamte Ketonkörperproduktion, so ist in der mit Dexamethason behandelten Gruppe eine signifikant höhere Ketonkörperproduktion festzustellen.

Da Dexamethason eine lange Halbwertszeit hat, ist eine persistierende, lipolytische Wirkung als Ursache dieser Differenz denkbar. Wie in der unbehandelten Gruppe dürfte die Störung des Citratcyclus eine Woche nach dem Trauma ausgeglichen sein (103, 125), so daß die Wirkung auf diesen Faktor der Ketogenese nicht mehr zum Tragen kommt, während die immer noch erhöhte Fettsäurenoxidation weiterhin ketogenetisch wirkt. Auch stärkerer Stress - der über Catecholamine die Lipolyse steigert - infolge schlechterer Wundheilung ist bei der Dexamethason-Gruppe denkbar. (Die Dexamethason-Tiere zeigten eine schlechtere Wundheilung, vgl. 167).
Zur weiteren Aufhellung dieser Zusammenhänge ist die Wirkung des Dexamethason auf den Fettstoffwechsel bei Verbrennungen zu untersuchen. Die hier erzielten Resultate können auf den Menschen nicht unmittelbar übertragen werden, da Dexamethason im Fettgewebe der Ratte eine stärkere lipolytische Wirkung als in dem des Menschen (36) hat. In Bezug auf die Ketogenese würde dies eine geringere Wirkung beim Menschen mit sich bringen. Dies wäre durch Blutspiegeluntersuchungen an Patienten zu prüfen.
Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat der beiden Gruppen zeigt nur nach 24 Stunden einen signifikanten Unterschied: die unbehandelte Gruppe hat einen sehr hohen Quotienten, in der behandelten Gruppe ist er abgesunken. Dieser hohe Wert in der unbehandelten Gruppe korreliert mit der erhöhten Letalität in diesem Zeitabschnitt und dürfte deshalb, entsprechend den Ergebnissen der Untersuchung von BARTON (12) beim Toruniquet-Schock, als Zeichen eines präfinalen Zustandes gedeutet werden. Hypoxie oder Einschränkung der Atmungskettenaktivität aus anderen Gründen dürfte dafür maßgeblich sein (66).
Im Vergleich zu den Normalwerten in der Literatur (etwa 2,6 bei WILLIAMSON et al. (186)) ist der hier bestimmte Quotient extrem hoch.

Zwar hat auch BARTON (12) Werte über 10 festgestellt, allerdings bei Tieren, von denen ein großer Teil verstarb. Der Einfluß der Methode der Organentnahme, der oben (5.4) schon diskutiert wurde, scheint bei diesem empfindlichen Indikator für Hypoxie doch zum Tragen zu kommen. Da jedoch alle Lebern derselben Methode unterworfen waren, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.
Unter Berücksichtigung des Verlaufs in der Dexamethason-Gruppe ergibt sich die Frage, warum der Abfall nach 24 Stunden von einem Wiederanstieg des Quotienten gefolgt ist. Eine Abnahme der Wirkung (letzte Verabreichung 24 h p.c.) des Dexamethason ist möglich, aber angesichts der Halbwertszeit unwahrscheinlich. Die Frage bleibt offen.
Im Blut fand SCHICK (158) bei (unbehandelten) verbrannten Ratten einen Abfall des initial erhöhten Quotienten unter den Normalwert nach 36 Stunden. Dies ist jedoch mit den hier gefundenen hohen Werten in der Leber vereinbar. Die Aufnahme des Acetacetat in verwertende Gewebe ist höher als die des Hydroxybutyrat (86). Folglich fällt der Quotient im Blut ab.
Problematischer ist der Vergleich mit den Ergebnissen von SCHOELMERICH et al. (161) mit Untersuchung der perfundierten Leber, entnommen 5 Tage nach Verbrennung. Die dort angegebenen Quotienten sind bei den verbrannten Tieren niedriger als in der Kontrollgruppe und niedriger, als 1/10 der hier gefundenen Werte. Leider werden keine Konzentrationen angegeben, wie überhaupt die Angaben zur Versuchsdurchführung sehr knapp sind. Die Quotienten sind gewonnen 60, bzw. 95 Min. nach Perfusion, wobei innerhalb dieses Zeitraums eine Abnahme erfolgt. Eine Extrapolation auf den Status in vivo ist nicht möglich, eine Vergleichbarkeit damit nicht gegeben.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch Dexamethason in den ersten zwei Tagen nach Verbrennung keine Veränderung der Ketonkörperbildung im Vergleich zur unbehandelten Gruppe festzustellen ist.

Eine Woche nach Verbrennung und Therapie ist jedoch die Ketonkörperkonzentration in der Leber erhöht. Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat spiegelt die Verringerung der Letalität zwischen erstem und zweitem Tag durch Dexamethason. Inwieweit dies auch als Ursache gedeutet werden kann, ist nicht festzustellen.

Sollte sich die persistierende Lipolyse als Ursache der höheren Ketonkörperkonzentration in der Leber bestätigen, wäre zu überlegen, ob nicht - wie dies z.B. auch CHIARADIA (42) und Mitarbeiter vorschlagen - ein Glucocorticoid mit kürzerer Halbwertszeit bessere Ergebnisse erbringt.

7.2 Das Verhalten von Adenosindiphosphat in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

In der unbehandelten Gruppe sind, mit einer Ausnahme, keine Veränderungen der Adenosindiphosphatkonzentration erkennbar. Der Abfall zwischen zweitem und siebtem Tag nach Verbrennung ist zwar signifikant, der letzte Wert ist jedoch statistisch nicht von den Werten 12 und 24 Stunden p.c. zu unterscheiden. Angesichts der kleinen Zahl der gemessenen Werte und mangels eines Bezugs zu einem Normalwert kann dieses Ergebnis weder als Widerspruch zu den Resultaten von VAN DE LOO (125), der 12 h p.c. ein erhöhtes und 48 h p.c. ein erniedrigtes ATP fand, (dem ein reziprokes Verhalten des ADP entsprechen müßte), noch als Widerspruch zu OGAWA et al.(139), die eine Erniedrigung des ATP 8 h p.c. bei gleichzeitiger Zunahme von ADP beobachteten, gesehen werden. (Das Trauma in der Untersuchung von OGAWA et al. (139) war so schwer, daß alle Tiere in den ersten 14 Stunden p.c. starben, was die Differenz zu den Ergebnissen VAN DE LOOs erklären dürfte.)

Die Dexamethasongruppe zeigt im Verlauf der ADP-Konzentrationsänderung eine Parallele zum Verlauf der Änderung des Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten. Der Quotient ist, wie das ADP, 24 Stunden und 7 Stunden p.c. niedriger als 12 und 48 Stunden p.c. und 24 Stunden p.c. gleichfalls niedriger in der Gruppe der behandelten Tiere. Dies ist in Übereinstimmung mit der Theorie von GARLAND (66), in der hohes ADP in der Zelle mit hoher Fettsäurenoxidation und Hydroxybutyratproduktion über die Hemmung der Adenyltranslokase verknüpft wird (s.o. 4.2). Dafür spricht auch die Differenz in der ADP-Konzentration zwischen behandelten und unbehandelten Tieren, die allerdings für die Konzentration von ADP 24 Stunden p.c. nur auf einem Niveau von $p \leq 0{,}10$ signifikant ist.
Zur Summe der Ketonkörper ist eine Beziehung des ADP nicht festzustellen: Sieben Tage nach Verbrennung ist das ADP in der behandelten Gruppe niedriger, die Hydroxybutyratkonzentration höher als in der unbehandelten Gruppe. Dies ist zu werten als Ausdruck der verbesserten Energie- und Sauerstoffversorgung der Leberzellen, wobei die Energie vorwiegend aus der Fettsäurenoxidation bereitgestellt wird (s.o. 7.1 und 4.1). Zugleich ist mit einer Aufhebung der Störung des Citratcyclus zu rechnen. (Hierzu ist die Untersuchung zum Citratcyclus in der Leber nach experimenteller Verbrennung und Dexamethasontherapie von KOCH (103), (Dissertation unveröffentlicht heranzuziehen). Beschleunigter Umsatz im Citratcyclus und in der Atmungskette steigern den Aufbau von ATP aus ADP, das Gefälle für den Einstrom des ADP in das Mitochondrium wird erhöht. Durch Verschiebung des Redoxpotentials wird die Hemmung der Adenyltranslokase aufgehoben. Folglich nim der Gesamtgehalt der Zelle an ADP ab.
Die niedrigere ADP-Konzentration in der Gruppe der behandelten Tiere sieben Tage nach Verbrennung kann als Ausdruck der besseren Energieversorgung gedeutet werden.

Maßgebend dafür ist einerseits die Stoffwechselwirkung, andererseits die Schutzwirkung auf die Membranen, deren Intaktheit Voraussetzung für die optimale Funktion der beteiligten Prozesse ist.

7.3 Das Verhalten von Creatinphosphat im Gehirn nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

Bei der Betrachtung der Ergebnisse für die Creatinphosphat-Konzentration im Gehirn imponieren zunächst die im Vergleich zur Literatur (129,171) extrem niedrigen Werte. Dem steht gegenüber die Beobachtung von NÜBEL (135), der nach experimenteller Verbrennung in Rattengehirnen erhöhte Konzentration von ATP, also einen guten energetischen Zustand fand. Bei der Untersuchung von NÜBEL (135) wurde dieselbe Methode der Narkose und Organentnahme verwandt, wie in der vorliegenden Untersuchung. Die höheren Werte für Creatinphosphat, die in der Untersuchung von SIESJÖ und ZWETNOW (171) festgestellt wurden, könnten durch eine kürzere Ischämiezeit bei der Organentnahme bedingt sein. Die ATP-Werte NÜBELS (135) liegen bei etwa 1/3 der bei SIESJÖ und ZWETNOW (171) angegebenen. Creatinphosphat reagiert empfindlicher als ATP (s.o. 4.3), dient es doch zu dessen Regeneration. REULEN et al. (153) fanden z.B. bei normovolämischer Hypotension drei Minuten nach Einsetzen der Ischämie einen völligen Zerfall des Creatinphosphat, bei einer Hypotension von 30 - 40 mm HG ein CrP von 0,22 und ein ATP von 0,47 mM/kg, also Werte, die durchaus im Bereich der hier vorliegenden Ergebnisse liegen.

In der unbehandelten Gruppe ist statistisch über den Beobachtungszeitraum keine Veränderung festzustellen. Die Anzahl der Werte ist allerdings sehr gering. Im Vergleich zu den CrP-Konzentrationen 24 Stunden nach einer Operation am Hals von Ratten desselben Stammes (s.o. 6.3) ergibt sich nur 24 Stunden p.c. ein signifikant niedrigerer Wert.

In der Dexamethason-behandelten Gruppe zeigt das CrP im Gehirn einen ähnlichen Verlauf wie das ADP in der Leber. Nur ist hohes ADP Indikator für niedrige, hohes CrP für hohe Energieladung! Im Vergleich zu den Post-Operation-Konzentrationen sind die Werte immer niedriger, mit Ausnahme des 48 Stunden p.c.-Werts. Wie diese niedrigen Konzentrationen nun mit den erhöhten Konzentrationen von ATP, die NÜBEL (135) nach experimenteller Verbrennung und WENZEL (185) nach experimenteller Verbrennung und Dexamethasontherapie im Gehirn fanden, zu vereinbaren ist, ist nicht leicht zu beantworten. Auch die Schwankungen (Abfall nach 24 Stunden in der Dexamethason-Gruppe) fordern eine Erklärung ebenso, wie die signifikant niedrigeren Werte in der behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten sieben Tage nach Verbrennung.
Der ATP-Gehalt des Gehirns ist der Untersuchung von WENZEL (185) zufolge 7 Tage p.c. bei Therapie höher als der Normalwert und wahrscheinlich auch höher als in der unbehandelten Gruppe. Ein Rekurs auf die Entnahmemethode als verursachender Faktor ist in diesem Fall nicht möglich, da sich diese nicht unterscheiden. Als Erklärung kann an eine Störung des Creatinkinase-Systems des Gehirns gedacht werden, die durch Verbrennung entsteht, und durch Dexamethason verstärkt wird. Verlust von Creatin, von Creatinkinase oder Einschränkung der Aktivität derselben, bzw. Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten von ATP sind mögliche Faktoren. Dies wäre weiter zu untersuchen. Zu berücksichtigen wäre auch die nach 3 bis 4 Tagen einsetzende Wirkung des Verbrennungstoxins, die bei Dexamethason-behandelten Tieren anders verläuft. Weiterhin ist daran zu denken, daß die anti-ödematöse Wirkung von Dexamethason bei gleicher Konzentration auf einen niedrigeren Gehalt des Organs bei den behandelten Tieren schliessen läßt. Inwieweit dies quantitativ zum Tragen kommt, kann mit den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht bestimmt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Dexamethason in den ersten beiden Tagen nach Verbrennung keinen Einfluß auf die Creatinphosphat-Konzentration im Gehirn hat, in der Folge jedoch im Vergleich zu den unbehandelten Tieren zu niedrigeren Werten führt.

7.4 Diskussion des Verhaltens von Zink und Magnesium in Gehirn und Leber nach experimenteller Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

In dieser Untersuchung wurde die Konzentration in Bezug auf das Feuchtgewicht bestimmt. Als Nebeneffekt sollte geprüft werden, ob auf diese Weise vergleichbare Ergebnisse zu erzielen sind wie mit Bezug auf das Trockengewicht.
Im Gehirn ist unter Dexamethasontherapie mit einem geringeren Flüssigkeitsgehalt zu rechnen wie ohne Therapie. Im Vergleich der Konzentrationen, die auf das Feuchtgewicht bezogen sind, ist dies zu berücksichtigen. (Zum Wassergehalt der Leber s.o. 2.7).
Die Bestimmung der Konzentration in Bezug auf das Feuchtgewicht ist einfacher und würde weitere Untersuchungen erleichtern.

7.4.1 Magnesium

In der Leber ist die Magnesiumkonzentration unter Dexamethasontherapie nach 12 Stunden p.c. signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Sollten die im Darstellungsteil erwähnten Ursachen für diese Erhöhung der Magnesiumkonzentration - Aminosäurekomplexeinstrom, Enzyminduktion - zutreffen, so ist zu fragen, warum dies nicht über die gesamte Zeit der Dexamethasonverabreichung der Fall ist. Eine initiale Einschränkung der Wasseraufnahme und Abgabe via Urin und damit kurzzeitige Anhäufung bis zum Einsetzen der Diurese ist denkbar. Das Magnesium wäre in diesem Fall vorwiegend an der Zellmembran fixiert, von der es sich bei verbesserter Abflußmöglichkeit wieder löst (175). Eine Nachwirkung der Narkose wäre ebenfalls denkbar.

Eine stärkere Ödembildung in der unbehandelten Leber würde ebenfalls zu einer niedrigeren Magnesiumkonzentration (bei gleichem Gehalt) führen (s.o. 2.7).
Eine Korrelation des erhöhten Magnesiumgehalts in der Leber mit einer Veränderung der Ketonkörperproduktion und der Verbesserung des Redoxpotentials der Mitochondrien liegt nicht vor.
Im Gehirn konnte das Ergebnis von OEHLER (139), (höhere Magnesiumkonzentration in den ersten beiden Tagen, normalisiert am siebten Tag (138)), nicht bestätigt werden. Zwar ist statistisch keine Veränderung der Magnesiumkonzentration bei der unbehandelten Gruppe belegbar, aber die Werte scheinen eher zu steigen als zu fallen. Der Grund für diese Abweichung scheint mir in der anderen Bezugsgröße OEHLERs (138) zu liegen: Er bezieht seine Konzentration auf das Trockengewicht. Ein Widerspruch liegt deshalb nicht vor.
In den ersten 48 Stunden ist kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch belegbar. Angesichts der Werte liegt aber die Vermutung nahe, daß unter Berücksichtigung der stärkeren Ödembildung in der nichtbehandelten Gruppe ein erhöhter Gehalt in der Dexamethasonbehandelten Gruppe vorliegt. In einer Untersuchung hat dies denn auch WENZEL (185) bestätigt gefunden.
Rätselhaft ist der signifikant niedrigere Wert in der behandelten Gruppe nach einer Woche.
Aus diesen Ergebnissen ist natürlich kein Rückschluß auf den Gesamtmagnesiumgehalt des Körper möglich. Für die untersuchten Organe kann folgendes gesagt werden: In der Leber ist nicht mit einem Magnesiummangel zu rechnen. Im Gehirn ist die Konzentration, bezogen auf das Feuchtgewicht, nicht signifikant unterschiedlich bis zum Ende der ersten Woche, wo eine nicht erklärbare Erniedrigung in der behandelten Gruppe auftritt. Der Bezug auf das Feuchtgewicht hat sich als nicht sinnvoll erwiesen in Bezug auf die Konzentration im Gehirn. Dies ist in den folgenden Untersuchungen zu berücksichtigen.

.4.2 Zink

Nur 24 Stunden nach dem Verbrennungstrauma ist ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar, die Leber Dexamethason-behandelter Tiere weist eine geringere Zinkkonzentration auf, als die der unbehandelten Tiere. Auf mögliche Ursachen einer geringeren Zinkkonzentration wurde schon hingewiesen. Welcher dieser Gründe - Zink-austreibende Wirkung der Glucocorticoide, Hemmung der ACTH-Ausschüttung, erhöhter Verlust durch Aminosäure-Zink-Komplexe im Urin - nun ausschlaggebend ist, kann im Rahmen dieser Untersuchuchung nicht entschieden werden. Dazu ist natürlich zu fragen, warum diese Differenz nur nach 24 Stunden feststellbar ist, ist doch mit der Wirksamkeit des Dexamethason über die ersten drei bis vier Tage zu rechnen. Zwar nicht statistisch signifikant fällt dazu noch die Umkehr des Verhältnisses nach 48 Stunden auf: Die Konzentration bei den behandelten Tieren ist zu diesem Zeitpunkt höher.

Zu berücksichtigen ist auch hier die Veränderung des Wassergehalts der Leber nach Verbrennung und dessen Beeinflussung durch Dexamethason. Bei dem von ARTURSON (7) gefundenen niedrigen Wassergehalt 24 Stunden p.c. ist die Konzentration bei gleichem Gehalt größer. Verhindert Dexamethason den Wasserverlust oder verringert es ihn,(was zu untersuchen wäre), so könnte dies die vorliegende Differenz erklären.

Der Abfall der Werte in beiden Gruppen zum Ende der Woche ist in Übereinstimmung mit der Untersuchung von POWANDA et al. (146), die nach einem initial starken Anstieg einen Abfall der Zinkkonzentration im Verlauf der ersten Woche fanden, ohne daß aber der Normalwert erreicht wurde. Nur bei zusätzlich zu der thermischen Schädigung noch infizierten Tieren fanden sie einen weiteren Anstieg. Bei den mit Dexamethason behandelten Tieren ist zwar ebenfalls mit einer erhöhten Infektionsrate zu rechnen, im Unterschied zur Untersuchung von POWANDA et al. (146) jedoch zeitlich versetzt, (dort erfolgte die künstliche Infektion zur selben Zeit wie das Trauma).

HALLMANS (78) konnte nach Verbrühungen ebenfalls einen Anstieg des Leberzinks nachweisen, der durch einen drei Tage vor dem Trauma induzierten Alloxan-Diabetes noch verstärkt wurde. Sieht man einmal davon ab, daß dieser Anstieg auch durch direkte Schädigung der Leber durch Alloxan bedingt sein könnte, scheint dies ein Hinweis darauf zu sein, daß der hier beobachtete Effekt des Dexamethason nicht über den Insulin-Antagonismus des Glucocorticoids vermittelt ist.
Insgesamt scheint der Einfluß des Dexamethason auf den Zinkgehalt der Leber nicht so stark zu sein, daß man eine Einschränkung der Funktion dieses Organs erwarten müßte. Eine besondere Schutzwirkung kann andererseits aus den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden.
Im Gehirn liegen signifikante Unterschiede 12 h p.c. und 7 d p.c. vor. Die höhere Konzentration 12 h p.c. in der behandelten Gruppe könnte auf einen geringeren Verlust durch Stabilisierung der Zellmembran zurückzuführen sein. Ein geringeres Ödem führt bei gleichem Organgehalt ebenfalls zu einer höheren Konzentration.
Der im Vergleich höhere Wert für die Zinkkonzentration sieben Tage nach Verbrennung in der unbehandelten Gruppe ist schwieriger zu deuten. Ein statistischer Vergleich mit den Zinkkonzentrationen unbehandelter und unverbrannter Tiere ist leider nicht möglich (unterschiedliche Bestimmungsmethoden). Die Verzögerung der Wundheilung durch Dexamethason und ein dadurch erhöhter Zinkbedarf in der Peripherie nach Absetzen der Medikation könnte hierbei eine Rolle spielen.
Unter Berücksichtigung des durch das Ödem bedingten höheren Feuchtigkeitsgehaltes in der unbehandelten Gruppe ist anzunehmen, daß die Differenz des Zinkgehalts des Gehirns kleiner ist, als die vorliegenden Meßwerte nahelegen, was auch beim Bezug auf das Trockengewicht zum Ausdruck kommen müßte. Bei der Untersuchung von OEHLER (138) steigen die Werte für die Zinkkonzentration des Gehirns nach Abfall 12 h p.c. wieder an, während hier ein Abfall

in der zweiten Hälfte des ersten Tages erfolgt, worauf-hin die Werte dann wieder leicht ansteigen. Umso mehr fällt der hohe Wert der Zinkkonzentration 12 h p.c. in der behandelten Gruppe auf. Da OEHLER (138) in seiner Untersuchung die Konzentration auf das Trockengewicht bezieht, sind die Werte der unbehandelten Gruppe mit seinen Ergebnissen durchaus vereinbar. Wieweit außer der anti-ödematösen Wirkung des Dexamethason noch andere Faktoren zum hohen Zink-Wert 12 h p.c. beitragen, muß offen bleiben.

7.5 Die Letalität bei experimentell verbrannten Ratten unter Dexamethasontherapie

Die Letalität betrug in den bisherigen Untersuchungen an Wistar-Ratten mit Verbrennungen von 20 % der Körperoberfläche mit 250° C etwa 30 % in der ersten Woche (52,134). Es zeigte sich dabei eine Häufung der Sterblichkeit am zweiten Tag nach Traumatisierung (52). Auch bei 90° C-Verbrühungen wurde eine Häufung der Sterblichkeit am zweiten und dritten Tag gefunden (7).

Unter Behandlung mit Dexamethason verbessert sich die Überlebenschance der männlichen Tiere deutlich, die Letalität sinkt in der ersten Woche auf 15,14 %. Eine Häufung um den zweiten Tag kann ebenfalls nicht mehr nachgewiesen werden, die Sterblichkeit verteilt sich gleichmäßig auf die ganze Woche.

Anders ist die Lage bei den weiblichen Tieren: Bei Dexamethasontherapie beträgt die Gesamtletalität in der ersten Woche 75,14 %. Wie bei den unbehandelten Tieren findet sich am zweiten Tag eine Häufung.

Eine genauere Darstellung der Letalität nach Dexamethasontherapie mit entsprechenden Werten und Tabellen, sowie statistischer Überprüfung, findet sich bei BOSCH (27) (Dissertation, unveröffentlicht).

Tabelle zu 7.5

Vergleich der Letalität nach Verbrennungen (nach BOSCH (27))

	Gesamtletalität in % (1. Woche p.c)	Letalität im Zeitintervall in % der Gesamtletalität	
		0 - 24 h	0 - 48 h p.c.
männl. Ratten mit Dexamethason-therapie (436)	15,14	15,15	43,95
männl. Ratten ohne Dexamethason-therapie (869) +	30,95	17,1	88,4
weibl. Ratten mit Dexamethason-therapie (177)	75,14	46,61	97,74

+: Werte nach HACKER, Dissertation an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, in Vorbereitung (identisches Verbrennungsmodell)

( ): Gesamtzahl der eingesetzten Tiere

Bei der Untersuchung der Ketonkörper wurden nur männliche Tiere in Betracht gezogen, bei den anderen Parametern ist die Zahl der weiblichen Tiere zu gering (unter 20 %), um irgendwelche Aussagen machen zu können. Zur Klärung der relativ hohen Letalität weiblicher Tiere unter Dexamethason sind weitere Untersuchungen erforderlich.

8. Zusammenfassung

Ausgehend von früheren Beobachtungen von Hirnödemen als Todesursache in der Frühphase der Verbrennungskrankheit und der therapeutischen Wirkung von Dexamethason auf traumatisches und peritumoröses Hirnödem lag es nahe, die Wirkung von Dexamethason nach Verbrennungen experimentell zu überprüfen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß des Dexamethason auf den Stoffwechsel der Ketonkörper, des ADP, sowie von Zink und Magnesium in der Leber und des Creatinphosphats, ferner von Zink und Magnesium im Gehirn zu prüfen.

Als Versuchsmodell dienten Sprague-Dawley Ratten vom Stamme Wistar (mittleres Gewicht 342 g), die eine experimentelle Verbrennung von 250° C auf 20 % der Körperoberfläche erhielten. Einem Teil der Tiere wurde in den ersten 24 Stunden nach Verbrennung (p.c.) eine hochdosierte Dexamethasontherapie verabreicht. Eine zweite Gruppe diente als Vergleich.

Ein unterschiedliches Verhalten der Ketonkörper Acetacetat und Hydroxybutyrat ist in den ersten beiden Tagen p.c. zwischen den Gruppen nicht festzustellen: Der höchste Wert wird 12 h p.c. erreicht, gefolgt von einem Abfall. Nur nach sieben Tagen weist die behandelte Gruppe einen höheren Hydroxybutyratspiegel in der Leber auf. Dies wird als Folge der persistierenden lipolytischen Wirkung des Dexamethason gedeutet.

Der Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat ist in der unbehandelten Gruppe 24 h p.c. am höchsten. Dies wird als Zeichen des präfinalen Zustandes interpretiert. In der Dexamethasongruppe ist der Quotient zu diesem Zeitpunkt signifikant niedriger, steigt dann leicht an, um dann sieben Tage p.c. wieder abzufallen. Die Problematik der Organentnahme und Fixierung in flüssigem Stickstoff bezüglich dieses Quotienten wird diskutiert.

ADP weist in den ersten zwei Tagen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen auf. Sieben Tage p.c. ist die Konzentration in den Lebern der behandelten Tiere niedriger.

Die Veränderung der ADP-Konzentration in der behandelten Gruppe verläuft wie die des Quotienten Hydroxybutyrat/Acetacetat. Der Zusammenhang beider Parameter über die Hemmung der Adenyltranslokase wird diskutiert, der niedrige Wert der ADP-Konzentration am siebten Tag p.c. als Besserung der energetischen Verhältnisse durch Dexamethasontherapie gedeutet.
Beim Creatinphosphat im Gehirn ist in den ersten 48 Stunden p.c. kein Einfluß der Therapie mit Dexamethason zu erkennen. Nach sieben Tagen ist die CrP-Konzentration in der behandelten Gruppe signifikant niedriger. Eine Störung des Creatin-Kinase-Systems als Ursache wird diskutiert.
Die Magnesiumkonzentration von Gehirn und Leber wird nur gering durch die Therapie mit Dexamethason beeinflußt: Nur 12 h p.c. ist die Konzentration in der Leber höher, sieben Tage p.c. im Gehirn niedriger als in der unbehandelten Gruppe.
Auf die Zinkkonzentration ist nur ein geringer Einfluß erkennbar: 24 h p.c. ist sie in der Leber behandelter Tiere höher als in der Vergleichsgruppe. Im Gehirn ist sie 12 h p.c. höher und 7 Tage p.c. niedriger als ohne Therapie.
Die Letalität konnte durch Therapie mit Dexamethason bei männlichen Tieren, nicht jedoch bei weiblichen, von 31 % auf 15 % in der ersten Woche verringert werden.

9. Tabellen

9.1 Hydroxybutyrat (Hdb) und Acetacetat (Ac) nach Verbrennung ohne Therapie. (Alle Angaben in mM/kg FG).

12 h		24 h		48 h		7 d	
Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	Ac
0,353	0,040	0,516	0,028	0,774	0,088	0,171	-
0,351	0,026	0,340	0,028	0,254	0,005	0,183	-
0,385	0,028	0,214	0,021	0,902	0,059	0,236	-
0,636	0,028	0,677	0,005	0,147	0,021	0,143	-
0,597	0,028	0,311	0,006	0,203	0,000	0,210	-
0,756	0,026	0,228	0,028	0,297	0,014	0,182	-
0,448	0,044	0,509	0,019	0,218	0,019	0,161	-
0,288	0,023	0,532	0,007	0,202	0,014	0,143	-
0,631	0,028	0,202	0,019	0,484	0,019	0,115	-
0,570	0,030	-	-	0,125	0,019	-	-
$\bar{x}$ 0,501	0,030	0,412	0,018	0,361	0,026	0,172	-
s 0,156	0,007	0,173	0,009	0,272	0,027	0,037	-
$s_{\bar{x}}$ 0,049	0,002	0,055	0,003	0,089	0,009	0,012	-
n 10	10	10	9	10	10	9	

9.2 Hydroxybutyrat (Hdb) und Acetacetat (Ac) nach Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

12 h		24 h		48 h		7 d	
Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	
0,246	0,021	0,187	0,014	0,237	0,021	0,184	0,033
0,577	0,046	0,245	0,023	0,328	0,021	0,146	0,019
0,301	0,005	0,046	0,041	0,601	0,040	0,167	0,028
0,377	0,053	0,046	0,023	0,177	0,002	0,199	0,019
0,349	0,052	0,059	0,063	0,216	0,015	0,322	0,029
0,349	0,031	0,047	0,007	0,475	0,025	0,181	0,014
0,244	0,012	0,005	0,024	0,318	0,005	0,221	0,042
0,893	0,064	0,036	0,023	0,189	0,009	0,200	0,017
0,215	0,050	0,116	0,028	0,513	0,037	0,245	0,000
0,510	0,072	1,037	0,058	0,380	0,047	0,199	0,028
0,662	0,056	0,278	0,005	0,186	0,023	0,110	-
0,546	0,030	0,217	0,037	0,265	0,014	0,200	0,033
0,646	0,069	0,663	0,063	0,651	0,033	0,151	0,023

9.2 f Tabelle

12 h		24 h		48 h		7 d	
Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	Ac	Hdb	
0,304	0,014	0,343	0,033	0,499	0,046	0,157	0,028
0,530	0,072	0,320	0,045	0,597	0,049	0,333	0,005
0,905	-	0,267	0,023	0,584	0,040	0,231	0,005
0,407	-	0,248	0,042	0,272	0,015	0,224	0,017
0,496	0,003	0,930	0,063	0,483	0,021	0,172	-
0,864	0,051	0,735	0,054	0,205	0,016	0,246	0,014
0,569	0,033	0,664	0,041	0,191	0,023	0,742	0,023
0,268	0,016	0,569	0,063	0,238	0,023	0,239	0,033
0,422	0,020	0,390	0,039	0,188	0,023	0,269	-
0,836	0,072	0,000	0,002	0,182	0,011	0,572	-
0,751	0,031	0,508	0,033	0,160	0,021	0,658	0,014
0,594	0,072	-	-	0,342	0,000	-	-
$\bar{x}$ 0,515	0,038	0,331	0,035	0,339	0,023	0,264	0,021
s 0,211	0,025	0,299	0,019	0,162	0,014	0,158	0,011
$s_{\bar{x}}$ 0,041	0,005	0,061	0,004	0,032	0,003	0,032	0,002
n 25	21	24	24	25	25	24	20

9.3 Adenosindiphosphat (ADP) in der Leber nach Verbrennung ohne Therapie

12 h	24 h	48 h	7 d
0,751	0,750	0,753	0,725
0,758	0,743	0,785	0,692
0,756	0,762	0,749	0,682
0,720	0,759	0,760	0,705
0,709	0,748	0,740	0,711
0,771	0,515	0,707	0,737
0,721	-	-	0,711
0,688	-	-	0,725
0,719	-	-	0,700
0,688	-	-	-
$\bar{x}$ 0,728	0,704	0,749	0,710
s 0,030	0,106	0,026	0,017
$s_{\bar{x}}$ 0,009	0,047	0,010	0,006
n 10	6	6	9

9.4 Adenosindiphosphat (ADP) in der Leber nach Verbrennungen und Therapie mit Dexamethason

12 h	24 h	48 h	7 d
0,748	0,541	0,788	0,869
0,615	0,476	0,772	0,933
0,727	0,436	0,778	0,896
0,586	0,409	0,720	0,537
0,724	0,537	0,798	0,506
0,710	0,530	0,774	0,601
0,597	0,629	0,633	0,627
0,766	0,476	0,602	0,525
0,745	0,721	0,595	0,515
0,772	0,727	0,611	0,445
0,726	0,708	0,582	0,386
0,753	0,723	0,599	0,402
-	0,708	0,747	0,386
-	0,780	0,729	0,411
-	-	0,731	0,415
-	-	0,737	0,553
-	-	0,725	0,712
-	-	0,716	0,679
-	-	0,726	-
-	-	0,763	-
-	-	0,740	-
-	-	0,740	-
-	-	0,750	-
-	-	0,747	-
-	-	0,781	-
-	-	0,743	-
-	-	0,737	-
-	-	0,756	-
-	-	0,703	-
-	-	0,699	-
-	-	0,707	-
-	-	0,725	-
$\bar{x}$ 0,706	0,600	0,719	0,563
s 0,067	0,127	0,065	0,183
$s_{\bar{x}}$ 0,019	0,034	0,012	0,043
n 12	14	28	18

9.5 Creatinphosphat im Gehirn nach Verbrennung ohne Therapie mit Dexamethason

	12 h	24 h	48 h	7 d
	0,238	0,191	0,333	0,193
	0,210	0,277	0,347	0,126
	0,219	0,163	0,192	0,300
	0,155	0,146	0,160	0,276
	0,308	0,248	0,228	0,334
	0,334	0,199	0,222	0,320
	0,188	0,273	0,243	0,155
	0,224	0,177	0,369	0,135
	0,212	0,169	0,254	0,243
	0,339	0,177	0,336	0,300
$\bar{x}$	0,247	0,202	0,268	0,238
s	0,064	0,047	0,072	0,080
$s_{\bar{x}}$	0,020	0,015	0,023	0,025
n	10	10	10	10

9.6 Creatinphosphat im Gehirn nach Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

	12 h	24 h	48 h	7 d
	0,283	0,103	0,223	0,080
	0,210	0,140	0,309	0,099
	0,219	0,113	0,199	0,053
	0,280	0,164	0,232	0,180
	0,183	0,113	0,199	0,297
	0,216	0,127	0,309	0,063
	0,297	0,078	0,118	0,085
	0,215	0,101	0,223	0,078
	0,222	0,101	0,280	0,164
	0,261	0,332	0,224	0,136
	0,214	0,139	0,258	0,112
	0,128	0,137	0,208	0,090
	0,218	0,258	0,243	0,095
	0,363	0,252	0,256	0,089
	0,262	0,216	0,227	0,113
	0,297	0,250	0,298	0,071
	0,264	0,208	0,320	0,256
	0,183	0,385	0,296	0,239
	0,318	0,213	-	0,207
	0,273	0,231	-	0,279
	-	0,225	-	0,160
	-	0,287	-	0,182
	-	0,261	-	0,312
	-	0,111	-	0,256
	-	-	-	0,207
$\bar{x}$	0,245	0,189	0,246	0,156
s	0,054	0,082	0,051	0,081
$s_{\bar{x}}$	0,020	0,015	0,023	0,025
n	20	24	18	25

9.7 Zink und Magnesium in der Leber nach Verbrennung ohne Therapie

	12 h		24 h		48 h		7 d	
	Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.
	0,787	7,308	1,127	7,521	0,777	8,992	1,024	6,953
	1,343	8,443	1,172	7,261	0,810	7,284	0,616	7,829
	1,373	7,781	1,342	8,727	0,872	7,662	0,612	8,964
	1,122	8,206	1,087	7,119	0,989	7,261	0,537	7,758
	1,017	8,255	1,135	7,662	-	-	0,687	7,450
	0,760	8,159	1,331	7,805	-	-	0,684	6,386
	1,074	8,255	1,175	7,687	-	-	1,139	8,041
	1,162	8,822	1,196	7,450	-	-	0,608	6,953
	1,176	7,450	1,265	7,971	-	-	1,176	7,450
	1,257	7,474	1,342	8,515	-	-	0,813	8,278
	1,129	7,994	-	-	-	-	0,473	7,024
$\bar{x}$	1,109	8,013	1,217	7,772	0,862	7,800	0,761	7,553
s	0,197	0,466	0,096	0,514	0,093	0,816	0,197	0,725
$s_{\bar{x}}$	0,059	0,141	0,030	0,163	0,047	0,408	0,074	0,219
n	11	11	10	10	4	4	11	11

9.8 Zink und Magnesium in der Leber nach Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

12 h		24 h		48 h		7 d	
Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.
0,880	8,987	1,639	8,183	0,828	7,308	0,583	7,828
1,036	9,508	1,117	7,167	1,139	7,143	0,670	7,758
1,094	7,734	0,917	7,071	0,798	7,024	0,693	7,941
0,899	8,609	1,576	8,916	1,003	7,888	0,570	6,527
1,011	9,294	0,830	10,478	1,124	7,119	0,712	7,711
1,038	8,727	0,956	6,386	0,825	6,362	0,802	7,380
1,044	9,697	1,049	7,190	0,922	6,953	0,854	7,214
1,025	9,887	0,926	6,787	1,163	8,916	0,863	5,795
0,797	7,237	1,613	8,206	0,799	6,575	0,803	7,166
0,929	17,265	0,684	8,562	0,982	7,474	0,785	6,787
0,974	8,562	1,678	7,994	1,027	8,372	0,911	7,615
1,001	8,419	1,096	7,781	0,919	7,875	0,959	6,504
0,880	7,828	1,080	6,953	0,968	8,916	1,029	10,809
1,044	9,011	0,956	7,568	1,285	7,828	0,562	7,284
0,919	7,615	1,086	6,953	1,045	8,964	0,631	8,065
1,061	8,515	0,802	9,034	1,041	8,609	0,470	8,112
1,051	7,639	1,057	6,859	0,753	8,018	1,150	7,852
0,955	10,004	1,079	7,167	0,940	6,953	0,597	6,031
0,996	8,775	1,718	8,136	1,719	7,521	0,665	6,647
1,155	10,075	0,958	6,787	0,765	7,805	0,675	7,615
1,403	10,926	0,879	7,592	1,587	8,206	0,720	7,261
1,243	9,343	0,863	8,018	1,057	6,646	0,679	6,669
1,216	11,187	0,869	8,018	1,492	7,261	0,695	6,907
1,007	8,775	1,036	9,106	0,699	7,711	0,829	7,119
0,920	8,515	0,857	7,758	0,718	7,758	-	-
0,944	8,372	0,849	8,916	-	-	-	-
$\bar{x}$ 1,020	9,250	1,083	7,446	1,024	7,648	0,746	7,358
s 0,128	1,904	0,299	1,617	0,265	0,737	0,160	0,966
$s_{\bar{x}}$ 0,025	0,373	0,059	0,317	0,053	0,147	0,033	0,197
n 26	26	26	26	25	25	24	24

9.9 Zink und Magnesium im Gehirn nach Verbrennung ohne Therapie

	12 h		24 h		48 h			
	Zink	Magn.	Zink.	Magn.	Zink.	Magn.		
	0,222	4,092	0,194	5,085	0,246	5,795	0,230	4,848
	0,231	4,873	0,197	4,627	-	-	0,262	5,795
	0,245	5,014	0,204	4,683	-	-	0,245	5,132
	0,228	4,777	0,217	4,636	-	-	0,251	4,825
	0,239	4,896	0,219	4,612	-	-	0,214	5,983
	-	-	0,197	4,754	-	-	0,312	4.920
	-	-	0,209	5,511	-	-	0,316	4,660
	-	-	0,214	5,582	-	-	0,271	5,936
	-	-	-	-	-	-	0,245	4,352
$\bar{x}$	0,233	4,730	0,206	4,936	-	-	0,261	5,161
s	0,009	0,367	0,010	0,407	-	-	0,035	0,597
$s_{\bar{x}}$	0,004	0,164	0,003	0,144	-	-	0,012	0,199
n	5	5	8	8	1	1	9	9

9.10 Zink und Magnesium im Gehirn nach Verbrennung und Therapie mit Dexamethason

	12 h		24 h		48 h		7 d	
	Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.	Zink	Magn.
	0,406	4,777	0,248	5,014	0,014	0,354	0,229	4,257
	0,398	4,517	0,174	6,386	0,210	4,298	0,225	4,234
	0,453	5,204	0,233	5,699	0,205	5,131	0,256	4,068
	0,265	4,990	0,185	4,399	0,201	5,534	0,238	3,902
	0,277	4,920	0,152	4,115	0,201	5,652	0,223	4,068
	0,246	4,848	0,177	5,180	0,199	6,433	0,238	3,855
	0,290	5,392	0,204	7,048	0,189	4,920	0,251	4,446
	0,238	5,014	0,229	5,180	0,189	4,777	0,265	4,470
	0,535	6,055	-	-	0,225	5,251	0,258	4,399
	0,204	5,371	-	-	0,190	5,394	0,170	4,486
	0,256	5,108	-	-	0,204	5,014	0,202	4.896
	-	-	-	-	0,242	4,612	0,197	5,014
	-	-	-	-	0,201	5,014	0,202	5,957
	-	-	-	-	0,201	5,038	0,237	5,487
	-	-	-	-	0,210	5,038	0,204	5,155
	-	-	-	-	0,219	5,724	-	-
	-	-	-	-	0,212	5,842	-	-
	-	-	-	-	0,215	4,186	-	-
$\bar{x}$	0,324	5,109	0,200	5,378	0,195	4,943	0,226	4,580
s	0,106	0,405	0,034	0,976	0,195	1,286	0,027	0,606
$s_{\bar{x}}$	0,032	0,122	0,012	0,345	0,045	0,303	0,007	0,156
n	11	11	8	8	18	18	15	15

10. L I T E R A T U R

(1) AHNEFELD, F.W.:
Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit.
Darmstadt: Wehr und Wissen 1966

(2) AHNEFELD, F.W. und H.U. HAUG:
Verbrennungsschock. Chirurg 45, 106-110 (1974)

(3) ALEXANDER, J.W., A. McCLELLAN, E.S. LENNARD and BUNDEALLY:
Phagocytic Properties of Leukocytes in Burns.
In: Basic Problems in Burns. Ed. by R.VRABEC, Z. KONICKOVA and J. MOSEROVA, New York, Heidelberg: Springer 1975, S. 135 - 137

(4) ALLISON, S.P., P.HINTON and M.J. CHAMBERLAIN:
Intravenous Glucose-Tolerance, Insulin and Free-Fatty-Acid-Levels in Burned Patients. Lancet 1968 II, 1113 - 1116

(5) ARNEY, G.K., E.PEARSON and A.B. SUTHERLAND:
Burn Stress Pseudodiabetes. Ann. Surg.152
77 - 90 (1960)

(6) ARTURSON, G.:
Pathophysiological Aspects of the Burn Syndrome.
Acta Chir. Scand. Suppl. 274 (1961)

(7) ARTURSON, G.:
Metabolic Changes Following Thermal Injury.
World J. Surg. 2, 203 - 214 (1978)

(8) ARTURSON, G., H. HAMBERG and C.E. JOHNSON:
Prostaglandins in Human Burn Blisters Fluid.
Acta Physiol. Scand. 87, 270 - 276 (1973)

(9) ATKINSON, D.E.:
Citrate and the Citrate Cycle in the Regulation of Energy Metabolism. In: The Metabolic Roles of Citrate Biochemical Society Symposium. Ed. by T.W. GOODWIN. London and New York: Academic Press 1968. S. 23 - 40

(10) AULICK, L.H. and D.W. WILLMORE:
Increased Peripheral Amino Acid Release Following Burn Injury. Surgery 85, 560 - 656 (1978)

(11) BARTON, R.N.:
Ketone-Body Metabolism after Trauma. In: Energy Metabolism in Trauma. Ed. by R. PORTER and J.KNIGHT, London: Churchill 1970. S. 173 - 1982

(12) BARTON, R.N.:
Ketone-Body Concentration in Liver and Blood after Limb Ischaemia in the Rat. Clin. Science 40, 463 -47
(1971)

(13) BASCH, A. and J.G. FAZEKAS:
Increased Permeability of the Blood-Brain Barrier Following Experimental Thermal Injury in the Skin. Angiologica 7, 357 - 364 (1970)

(14) BÄSSLER, K.H. und H. BRINKROLF:
The Role of Oxalacetate in Increased Ketogenesis and in Antiketogenetic Action. Z.ges.exp.Med. 156 52 - 60 (1971)

(15) BATSTONE, G.F., K.G.M.M. ALBERTI, L.HINKS, P.SMITHE, J.E.LAING, C.M. WARD, D.W. ELY and S.R. BLOOM:
Metabolic Studies in Subjects Following Thermal Injury. Burns 2, 207 - 225 (1976)

(16) BAUER, F.E.:
Untersuchungen des Fettstoffwechsels nach experimenteller Verbrennung. Tübingen: Med.Diss. 1977

(17) BEISEL, W.R.:
Zinc Metabolism in Infection. In: BREWER, G.J. and A.S. PRASAD (Ed.): Zinc Metabolism - Current Aspects in Health and Disease. New York: Alan R.Liss 1977. S. 155 - 176

(18) BELLAMY, D., J.G. PHILIPS, T.C. JONES and R.A.LEONHARD:
The Uptake of Cortisol by Rat Tissues. Biochem. J. 85, S. 537 - 545 (1962)

(19) BENEKE, G.:
Veränderungen der Leber im Schock. In: HORATZ, K.: Leber und Pankreasschäden durch Schock und Narkose. Stuttgart: Thieme 1970. S. 2 - 17

(20) BERGMEYER, H.U. (Hg):
Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1974

(21) BIRKLE, G., L.A. CARLSON and S.-O. LILJEDAHL:
Lipid Metabolism and Trauma. III. Plasma Lipids and Lipoproteins in Burns. Acta. Med. Scand. 178, 337 - 350 (1965)

(22) BIRKE, G., L.A. LILJEDAHL and L.TROELL:
Studies on Burns. III. The Serum Protein Pattern and Nitrogen Metabolism. Acta Chir. Scand. Suppl.228, 39 - 63 (1957)

(23) BIRKE, G., L.A. CARLSON, U.S. von EULER, S.-O. LILJEDAHL and L-O. PLANTIN:
Studies on Burns. XII. Lipid Metabolism, Catecholamine Excretion, Basal Metabolic Rate and Water Loss during Treatment of Burns with Warm Dry Air. Acta Chir.Scand. 138, 321 - 333 (1972)

(24) BIRKE, G., H.DUNER, S.-O. LILJEDAHL, B. PERNOW, L.-O. PLANTIN and L. TROELL:
Histamine, Catecholamines and Adrenocortical Steroids in Burns. Acta Chir. Scand. 114, 87 - 98 (1957)

(25) BIZZI, A., M.T. TACCONI and S. GARANTINI:
Lowering of Blood Ketone Bodies by Drugs Preventing Free Fatty Acid Mobilisation. Experienta 22, 664(1966)

(26) BLACK, J.A., F. HARRIS, E.A. LENTON, R.W.S. MILLER and V. SNEDDON:
Acid-Base Changes in Burns in Children. In: MATTER,P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA (Ed.): Research in Burns. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971. S. 565 - 568

(27) BOSCH, U.:
Verhalten von Metaboliten des Citratcyclus im Gehirn unter Dexamethasontherapie nach Verbrennungen. Tübingen: Med. Diss. (in Vorb.)

(28) BREMER, J. and E.J. DAVIS:
Citrate as a Regulator of Acetyl-CoA Metabolism in Liver Mitochondria. Biochem.Biophys. Acta 370, 564 - 572 (1974)

(29) BREMER, J. and A.B. WOJTCAK:
Factors Controlling the Rate of Fatty-Acid beta-Oxidation in Rat Liver Mitochondria. Biochem. Biophys. Acta 280, 515 - 530 (1972)

(30) BRODRIB, A.J.M. and C.R. RICKETTS:
The Effect of Zinc in the Healing of Burns. Injury 3, 25 - 29 (1971)

(31) BROOKS, S.M., E.E. WERK, S.J.ACKERMANN, J. SULLIVAN and K. THRASCHER:
Adverse Effects of Phenobarbital on Corticosteroid Metabolism in Patients with Bronchial Asthma. New Eng. J. of Med. 286, 1125 - 1128 (1972)

(32) BROUGHTON, A., J.R.M. ANDERSON and C.H. BOWDEN:
Magnesium-Deficiency Syndrome in Burns. Lancet 1968 II, 1156 - 1158

(33) BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie. Berlin, New York:De Gruyter 1977

(34) BÜNTE, H.:
Der Energiehaushalt des Chirurgischen Patienten. Bruns Beitr.klin.Chir. 216, 577 - 586, (1968)

(35) BURKE, J.F.:, R.R. WOLFE, C.J. MULLANY, D.E. MATHEWS and D.M. BIER:
Glucose Requirements following Burn Injury. Ann.Surg. 190, 274 - 285(1979)

(36) BURNS, T.W., P.E.LANGLEY and G.A. ROBINSON:
Studies on the Role of Cyclic AMP in human Lipolysis.
Adv. Cyclic Nucleotides Res. 1, 63 - 85 (1972)

(37) CAHILL, G.F.:
Starvation in man. New.Engl. J.Med. 282, 668-675 (1970)

(38) CAMPBELL, R.M. and H.W. KOSTERLITZ:
The Effects of Growth and Sex on the Composition
of the Liver Cells of the Rat. J. Endocrinol. 6,
308 - 318 (1950)

(39) CAREY, L.C., C.T. CLOUTIER and B.D. LOWERY:
Growth Hormone and Adrenal Cortical Response to
Shock and Trauma in the Human. Ann. Surg. 174,
451 - 460 (1971)

(40) CARLSON, L.A.:
Mobilization and Utilization of Lipids after Trauma:
Relation to Caloric Homeostasis. In: Energy Metabolism
in Trauma. Ed. by R. PROTER and J. KNIGHT. London:
Churchill 1970

(41) CARVAJAL, H.F., H.A. LINARES and B.H. BROUHARD:
Relationsship of Burn Size to Vascular Permeability
Changes in Rats. Surg. Gynecol. Obstet. 149,
193 - 202 (1979)

(42) CHIARADIA, M.O., B. GAGLIARDI and G.C. SERRA:
The 'Rationale' of the Employment of 'Pharmacological'
Doses of Corticosteroids during the First Stage of
Burn 'Disease'. In: A.BERTELLI and L. DONATI (Ed.):
Proceedings of an International Symposium on
Pharmacological Treatment in Burns. Amsterdam:
Excerpta Medica Foundation 1969, S. 140 - 142

(43) CLOUTIER,C.T., E. PEARSON, D.EL-ZAWAHRY, H.RILHIMAKI,
M.S. SCHWARZ, H.S. SOROFF and A.C. Mac AULAY:
The effects of the Administration of Zinc Sulfate on
the Healing of Wounds in the Burned Patient. In: MATTER,
P., T.L. BARCLAY and Z.KONICKOVA (Ed.): Research in
Burns. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971, S 623 - 627

(44) COHEN, J.K., P.J. SCHECHTER and R.J. HENKIN:
Hypogeusia, Anorexia and altered Zinc Metablism Follo-
wing Thermal Burns. JAMA 223, 914 - 916 (1973)

(45) CRABTREE, J.H., B.H. BOWSER, J.W. CAMPELL, W.S.GUINEE
and F.T.CALDWELL:
Energy Metabolism in Anesthized Children with Burns.
Am.J. Surg. 140, 832 - 835 (1980)

(46) CUTHBERTSON, D.P.:
Modern Review of the Disturbed Metabolism Consequent
on Thermal Burning. J.Roy. Coll.Surg.Edinb. 15
239 - 249 (1970)

(47) DAVIES, J.W.L. and S.-O. LILJEDAHL:
Protein Catabolism and Energy Utilization in Burned Patients treated at different Environmental Temperatures. In: PORTER, R. and J.KNIGHT: Energy Metabolism in Trauma. London: Churchill 197o. S. 59 - 78

(48) DAVYDOV, V.V.:
Utilization of Cortizol and Corticosterone by the Tissues in Thermal Burns. Problemy Endocrinologii (Moskau) 23, 48 - 52 (1977)

(49) DOLECEK, R. and W.MAHAFFEY:
The uncoupling Phenomenon and Metabolic Blocks after Burns. Acta Chir. Plast. (Prag) 12, 217 - 222 (197o)

(5o) DOLECEK, R., L. ENDRYAS and J. KALINA:
The Metabolic Response after Burns: Therapeutic Implications. In: A.B. WALLACE and A.W. WILKINSON (Ed.): Research in Burns. Edinburgh and London: Churchill

(51) DOLECEK, R., D. BURYSOVA, M. BUSE, Z. KONICKOVA, D. KUPERMINC, W. MAHAFFEY and M. ZAVADA:
Metabolic and morphological response after burns: Impairment of Energy Metabolism and Therapeutic Possibilities. In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA (Ed.): Research in Burns. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971. S. 535 - 542

(52) DOMRES, B.:
Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellen Verbrennungen. Tübingen: Med. Habil. 1977

(53) DOMRES, B., W. HELLER, L. KOSLOWSKI und K. SCHMIDT:
Das Verhalten der Serumspiegel von Magnesium und Zink nach einem kontrollierten Verbrennungstrauma der Ratte. Langenbecks Arch. Chir. 343, 1o7 - 112 (1977)

(54) DORN, F. und T. GÜNTHER:
Zur hormonellen Regulation des Zinkstoffwechsels. Z. klin. Chem. 8, 618 - 62o (197o)

(55) ENGEL, F.L.:
The Significance of the Metabolic Changes during Shock. Ann. N.Y. Acad. Sci. 55, 381 - 393 (1952)

(56) ENGLISH, J., J. CHAKRABORTY and V. MARKS:
The metabolism of Dexamthasone in the Rat - Effect of Phenytoin. J. Steroid Biochem. 6, 65 - 68 (1975)

(57) FAUPEL, R.P., H.J. SEITZ, W. TARNOWSKI, W. THIEMANN und CH. WEISS:
The Problem of Tissue Sampling from Experimental Animals with Respect to Freezing Technique, Anoxia, Stress and Narcosis. Arch. Biochem. Biohys. 148, 5o9 - 522 (1972)

(58) FAZEKAS, J.G., F. KOSA, E. VIRAGOS-KIS und A. BASCH:
Untersuchung des Histamingehalts im Gehirn der Ratte nach experimentellen Verbrennungen. Z. Rechtsmed. 73, 149 - 157 (1973)

(59) FEIGELSON, P. and M. FEIGELSON:
Studies on the Mechanism of Cortisone Action. In: LITWACK, G. and D. KRITCHEWSKI (Ed.): Actions of Hormones on molecular Processes. New York: Wiley & Sons 1964. S. 219 - 233

(6o) FELLER, J. (Ed.):
International Bibliography on Burns. Supplement. Ann Arbor: National Institute for Burn Medicine 1976 ff

(61) FLYNN, A., W.H. STRAIN, W.J. PORIES, Q.A. HILL and R.B. FRAIANNE:
Rapid Serum-Zinc Depletion Associated with Corticosteroid Therapy. Lancet 1971, II, 1169 - 1171

(62) FODOR, L., R. DÖLP, J. ESCHNER and F.W. AHNEFELD:
Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel. Anästhesist 22, 393 - 399 (1973)

(63) FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (Hrsg.):
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut 198o

(64) FRIEDMAN, A.H. and C.A. WALKER:
Rat Brain Amines, Blood Glucose Levels in Relationship to Circadian Changes in Sleep Induced by Pentobarbitone Sodium. J. Physiol. (London) 2o2, 133 - 146 (1969)

(65) FURHMEISTER, U. und S.F. BERNDT:
Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Hirnödems. Dtsch. Ärztebl. 24, 16o1 - 16o8 (1976)

(66) GARLAND, P.B.:
Control of Citrate Sythesis in Mitochondria. In: GOODWIN, T.W. (Ed.): The Metabolic Roles of Citrate. London and New York: Academic Press 1968. S. 41 - 6o

(67) GEORGE, G.A. and F.W. HEATON:
Effect of Magnesium Deficiency on Energy Metabolism and Protein Synthesis by Liver. Int. J. Biochem. 9, 421 - 425 (1978)

(68) GERST, P.H., M.R. PORTER and R.A. FISHMAN : Symptomatic Magnesium Deficiency in Surgical Patients. Ann. Surg. 159, 4o2 - 4o6 (1964)

(69) GJEDDE, A. and C. CRONE: Induction Processes in Blood-Brain Transfer of Ketone-Bodies during Starvation. Am. J. Physiol. 229, 1165 - 1169 (1975)

(7o) GOBIET, W.: Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems. Notfallmedizin 2, 98 - 1o3 (1976)

(71) GOBIET, W.: Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen im akuten posttraumatischen Stadium. Anästhesist 26, 187 - 195 (1977)

(72) GOODMAN, H.M.: Endocrine Control of Lipolysis. In: GUAL, C. and F.J.G. EBLING (Ed.): Progress in Endocrinology. Amsterdam: Exerpta Medica 1968. S. 115 - 123

(73) GOTTSTEIN, U., A. BERNSMEIER und J. SEDLMAYER: Der Kohlenhydratstoffwechsel des menschlichen Gehirns. 1. Untersuchungen mit substratspezifischen enzymatischen Methoden bei normaler Hirndurchblutung. Klin. Wschr. 41, 943 - 948 (1963)

(74) GOTTSTEIN, U., W. MÜLLER, W. BERHOF, H. GÄRTNER und K. HELD: Zur Utilisation von nichtveresterten Fettsäuren und Ketonkörpern im Gehirn des Menschen. Klin. Wschr. 49, 4o6 - 411 (1971)

(75) GRABNER, W.: Zur Schockbehandlung mit Kortikoiden. Klinikarzt 6, 215 - 223 (1975)

(76) GUMP,F.E. and J.M. KIMNEY: Energy Balance and Weight Loss in Burned Patients. Arch. Surg. 1o3, 442 - 448 (1972)

(77) GÜNTHER, T.: Stoffwechsel und die Wirkungen des intrazellulären Magnesiums. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 433 - 438 (1977)

(78) HALLMANS, G. and F. LITHNER: Early Changes in Zinc and Copper Metabolism in Rats with Alloxan Diabetes of Short Duration after Local Traumatization with Heat. Ups. J. Med. Sci. 85, 59 - 66 (198o)

(79) HALSTED, J.A. and J.C. SMITH: Plasma-Zinc and Disease. Lancet 197o I, 322 - 324

(8o) HANNA, S., M.T. HARRISON, I. MacINTYRE and R.FRASER: Effects of Growth Hormone on Calcium and Magnesium Metabolism. Brit. Med. J. 1961 II, 12 - 15

(81) HAQUE, N., K. TRASHER, E.E. WERK, H.C. KNOWLES and L.J. SHOLITON:
Studies on Dexamethasone Metabolism in Man: Effect of Diphenylhydantoin. J. Endocrinol. Metabol. 34, 44 - 5o (1972)

(82) HARE, L.E., K.C.YEH, C.A. DITZLER, F.G. McMAHON and D.E. DUGGAN:
Bioavailibility of Dexamethasone II. Dexamethasone Phosphate. Clin. Pharmacol. Ther. 18, 33o - 337 (1975)

(83) HARRISON, H.N., J.A. MONCRIEF, J.W. DUCKETT, Jr. and A.D. MASON:
The Relationship between Energy Metabolism and Water Loss from Vaporization in Severely Burned Patients. Surgery 56, 2o3 - 211 (1964)

(84) HARTENBACH, W. und H.B. BORST:
Erste Hilfe und Allgemeinbehandlung bei schwersten Verbrennungen. Münch. med. Wschr. 1o3, 1653 -1659 (1961)

(85) HARTMANN, A., E. ALBERTI, H.-J. SCHÜTZ und F. SCHRECKENBERGER:
Die Wirkung von Furosemid und Dexamethason auf den Liquordurck beim Hirntumor. Med. Welt 27, 884 - 886 (1976)

(86) HAWKINS, R.A., D.H. WILLIAMSON and H.A. KREBS:
Ketone-Body Utilization by Adult and Suckling Rat Brain in Vivo. Biochem. J. 122, 13 - 18 (1971) .

(87) HAYNES, R.C. and F. MURAD:
Adrenocorticotropic Hormone. Adrenocortical Steroids and their Synthetic Analogs. Inhibitors of Adrenal Steroid Biosynthesis. In: GODDMAN, L.S. and A.GILMAN (Ed.): The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Macmillan 198o. S. 1466 - 1496

(88) HEATH, D.F. and C.J. THRELFALL:
The Interaction of Glycolysis, Gluconeogenesis and Tricarboxylic Cycle in Rat Liver in vivo. Biochem. J. 11o, 337 - 362 (1968)

(89) HEJCMANOVÁ, A. B., Z. KONICKOVA, J. MUSIL and J. MOSEROVA:
Post-Burn Changes in Basic Biochemical Indices in Rat Liver Tissue. Acta Chir. Plast. (Prague) 21, 191 - 199 (1979)

(9o) HENZEL, J.H., M.S. DE WEESE and L. LICHTI:
Zinc Concentrations within Healing Wounds. Arch. Surg. 1oo, 349 - 357 (197o)

(91) HESSMANN, Y.:
Insulin Response to Glucose Infusion in Thermal Trauma Rats. Acta Chir. Scand. 142, 285 - 289 (1976)

(92) HETTICH, R.:
Untersuchungen der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen. Tübingen: Med. Habil. 1977

(93) HINTON, P.:
Biochemical Changes in Burned Patients. Postgrad. Med. J. 48, 144 - 147 (1972)

(94) HINTON, P., S. LITTLEJOHN, S.P. ALLISON and J. LLOYD:
Insulin and Glucose to reduce Catabolic Response to Injury in Burned Patients. Lancet 1971 I, 767 - 76

(95) HÜBNER, G., C. VOSS und N. HARTMANN:
Zur Physiologie und Pathophysiologie der Ketonkörper. 1. Mitteilung: Bildung der Ketonkörper, ihre Rolle im Stoffwechsel, sowie Methoden zu ihrer Bestimmung. Z. ges. inn. Med. 29, 45 - 51 (1974)

(96) - :
Zur Physiologie und Pathophysiologie der Ketonkörper. 2. Mitteilung: Regulation der Ketonkörperbildung und Verwertung. Z. ges. inn. Med. 29, 89 - 94 (1974)

(97) HUME, D.M., D.H. NELSON and D.W. MILLER:
Blood and Urinary, 17-Hydroxycorticosteroids in Patients with Severe Burns. Ann. Surg. 143, 316 - 329 (1956)

(98) IGNELZI, R.J.:
Cerebral Edema: Present Perspectives. Neurosurgery 4, 338 - 342 (1979)

(99) JOHNSON, M.L., J.B. HANSEN, J.C.DONOFORO and C.M. VENEZIANLE: Dexamethasone Effects on Liver Pyruvat Kinase. Biochimica et Biophys. Acta 675, 14o - 142 (1981)

(1oo) JORES, A. und H. NOWAKOWSKI:
Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nichtendokriner Erkrankungen. Stuttgart: Thieme 1976

(1o1) KAWAI, A. and N. KUZUYA:
Effects of Glucocorticoids on Hormone-stimulated Lipolysis and Calcium Uptake in the Adipose Cell. Hormone and Metabolic Res. 13, 224 - 228 (1981)

(1o2) KLINGENBERG, M. and E. PFAFF:
Metabolic Control in Mitochondria by Adenin Nucleotide Translocation. In: GOODWIN, T.W. (Ed.): The Metabolic Roles of Citrate. London and New York: Academic Press 1968. S. 1o5 - 122

(1o3) KOCH, W.:
Das Verhalten von Metaboliten des Citratcyclus in der Leber der Ratte nach Verbrennung bei 250° C und Therapie mit Dexamethason. Tübingen: Med. Diss. (in Vorb.)

(1o4) KÖNN, G. und J. BRANDT:
Über die Todesursachen bei der Verbrennungskrankheit. Mschr. Unfallheilk. 77, 53o - 537 (1974)

(1o5) KOSLOWSKI, L.:
Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsichten und Erfahrungen. Der Chirurg 41, 385 - 39o (197o)

(1o6) - :
Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit im Lichte neuer Forschungsergebnisse. Langenbecks Arch. f. Chir. 329, 88o - 888 (1971)

(1o7) KOSLOWSKI, L. und B. DOMRES:
Vorzugsweise physikalisch bedingte Krankheiten. In: KORTING, G.W. (Hg.): Dermatologie in Praxis und Klinik II. Stuttgart: Thieme 198o. Kap. 15

(1o8) KOSLOWSKI, L., B. DOMRES, W. HELLER, R. HETTICH, K. SCHMIDT und W.v. KOTHEN:
Neuere Entwicklungen in der Forschung und Behandlung von Verbrennungen. Med. Welt 28, 1495 - 15o4 (1977)

(1o9) KREBS, H.A.:
Die Ursachen der Ketonkörperanhäufung im tierischen Organismus. Naturw. Rdsch. 2o, 47 - 5o (1967)

(11o) KREBS, H.A.:
Rate Control of the Tricarboxylic Acid Cycle. Adv. Enz. Regul. 8, 335 - 353 (197o)

(111) KREBS, H.A., D.H. WILLIAMSON, M.W. BATES, M.A.PAGE and R.A. HAWKINS:
The Role of Ketone Bodies in Caloric Homeostasis. Adv. Enz. Regul. 9, 387 - 4o9 (1971)

(112) KREMER, B., H. FRENZEL, J. SCHOELMERICH, M. ALLGÖWER, A. SCHWEITZER und G.A. SCHOENENBERGER:
Vergleichende Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen über Leberveränderungen bei Mäusen nach subletaler Hautverbrennung und intraperitonealer Injektion eines spezifischen cutanen Verbrennungstoxins. Chir. Forum Exp. Klin. Forsch. 1977, 145 - 15o

(113) KREMER, B., J. SCHOELMERICH, M. ALLGÖWER, K.H. SCHMIDT, A. SCHWEITZER und G.A. SCHOENENBERGER:
Zur Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit. Helv. Chir. Acta 45, 147 - 151 (1978)

(114) KUKRAL, J.C. and W.C. SHOEMAKER:
The Metabolic Sequelae of Burn Trauma. Surg. Clin. N. Am. 5o, 1211 - 1216 (197o)

(115) KUPIECKI, F.P.:
Lipolysis and Reesterification: Effects of some Inhibitors of Adenosine 3', 5'-Cyclic Mono-Phosphate Phosphodiesterase. J. Lipid Res. 14, 25o - 254 (1973)

(116) LAFARGUE, P., J.C. COUTURE, R. MONTEIL, J. GUILBAUD et L. SALIOU:
Evolution des Concentrations Sériques du Cuivre et du Zinc chez le Brulé. Clin. Chim. Acta 66, 181 - 188 (1976)

(117) LAING, J.E. and G.M.G. BARTON: Serum Enzyme Levels in Burned Patients. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON (Ed.): Research in Burns. Edinburgh and London: Livingstone 1966. S. 98 - 1o3

(118) LAMBERTS, S.W.J., H.A.T. TIMMERMANS, M.KRAMER-BLANKESTIJN and J.C. BIRKENHÄGER:
The mechanism of the Potentiating Effect of Glucocorticoids on Catecholamine-induced Lipolysis. Metabolism 24, 681 - 689 (1975)

(119) LARSON, D.L., M. DOBROVSKI, S. ABSTON and S.R.LEWIS:
Zinc Concentrations in Plasma, Red Blood Cells, Wound exsudate and Tissues of Burned Children. In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA (Ed.): Research in Burns. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971. S. 627 - 632

(12o) LARSON, D.L., R. MAXWELL, S. ABSTON and M. DOBROVSKI:
Zinc Deficiency in Burned Children. Plast. Reconstr. Surg. U.S.A. 46, 13 - 21 (197o)

(121) LATARJET, J., P. ARNAUD, J. BAILLET, R. PERDRIX, A.M. SAYAG and V.G. BANSILLON:
Etude des Variations de la Cortisolémie chez le Brulé. Anesth. Anal. Réan. 33, 75 - 93 (1976)

(122) LENNARD, E.S.:
Implications in the Burn Neutrophil of Serum and Cellular Zinc Levels. J. Surg. Res. 29, 75 - 82 (198o)

(123) LICHTI, E.L., M. TURNER, J.H. HENZEL and H.S. DE WEESE:
Wound Fluid Zinc Levels during Tissue Repair. The Am. J. Surg. 121, 665 - 667 (1971)

(124) LILJEDAHL, S.-O.:
Spezielle Fragen des Energiehaushalts bei schweren Verbrennungen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 347, 517 - 523 (1978)

(125) LOO, H.-M. VAN DE:
Über den Metabolitgehalt von Glucose, Frucose-1, 6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Glyceraldehydphosphat, Pyruvat, Lactat und Adenosintriphosphat im Muskel, in der Leber, in den Nieren und im Herz der Ratte in der Schockphase nach experimenteller Verbrennung bei 25o° C. Tübingen: Med. Diss 1976

(126) LOWENSTEIN, J.M.:
Citrate and the Conversion of Carbohydrate into fat. In: GOODWIN, T.W. (Ed.): The Metabolic Roles of Citrate. London, New York: Academic Press 1968. S. 61-86.

(127) LUTZ, H.:
Klinik, Diagnostik und Prognose des Schocks. Med. Welt 22, 1188 - 119o (1971)

(128) MAUCHER, N.O.:
Das Verhalten von Fructose-1,6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung. Tübingen: Med. Diss. 198o

(129) MEINIG, G., H.J. REULEN, C. MAGAWLY and E.J. ZÖLLNER:
Brain Energy Metabolism in Global Brain Edema. Acta Neurochir.. (Wien) 41, 273 - 286 (1978)

(13o) MIGONE, L.:
Metabolische Aspekte des Schocks. In: BOCK, K.D. (Hg.): Schock. Pathogenese und Therapie. Berlin, Heidelberg, Göttingen: Springer 1962. S. 85 - 1o4

(131) MOSSAKOWSKI, M.J. and I.B. ZELMAN:
Glykogen Deposition as an Indicator of Glucose Metabolism Disturbances in the Brain due to various Damaging Factors. Neuropathol. Pol. 17, 85 - 96 (1979)

(132) NEELY, W.A., A.B. PETRO, G.H. HOLLMAN, F.W. RUSHTON, M.D. TURNER and J.D. HARDY:
Research on the Cause of Burn Hypermetabolism. Ann. Surg. 179, 291 - 294 (1974)

(133) NICKERSON, M.:
Die medikamentöse Behandlung des Schocks. In: BOCK, K.D. (Hg.): Schock. Pathogenese und Therapie. Berlin, Heidelberg, Göttingen: Springer 1962. S 398 - 415

(134) NIELSEN, S.P. and B. JEMEC:
Zinc Metabolism in Patients with Severe Burns. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 2, 47 - 52 (1968)

(135) NUBEL, C.E.:
Über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat. Tübingen: Med. Diss. 1980

(136) OBERDISSE, K.:
Die Therapie mit Glucocorticoiden, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u.Pharmakol. 241, 102-144 (1961)

(137) OBERLEAS, D., J.K. SEYMOUR, R. LENAGMAN, J. HOVENESIAN, R.F. WILSON and A.S. PRASAD:
Effect of Zinc Deficiency on Wound Healing in Rats. Am. J. Surg. 121 , 566 - 568 (1971)

(138) OEHLER, U.G.:
Verhalten von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat sowie Zink und Magnesium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung. Tübingen:Med.Diss. 1981

(139) OGAWA, Y., K. MATSUMOTO and S.OFUJI:
Changes in Adenine Nucleotide and Mitochondrial Metabolism of the Kidney of the Kidney of Burned Rats and their Relation to Insulin. J. Lab. Clin.Med. 90,

(140) OJI, N. and W.W. SHREEVE:
Gluconeogesesis from 14C-and 3H-Labelled Substrates in Normal and Cortisone-treated Rats. Endocrinology, 78, 765 - 772 (1963)

(141) ONTKO, J.A. and D.B. ZILVERSMIT:
Correlation between Concentration of Circulating Free Fatty Acids and Ketone Bodies. Proc. Soc. exp.Biol. 121, 319 - 321 (1966)

(142) PFEIFFER, S.:
Biotransformation von Arzneimitteln. Band I. Weinheim, New York: Verlag Chemie 1977

(143) PIETSCH, G. und D. SAUER:
Eiweißstoffwechsel und Einweißbedarf nach Verbrennungen. Z. Aerztl. Fortbild.(Jena) 73, 717-718 (1979)

(144) PIETSCH, G., E. ROSE, W.BÖHLAND, J.RIEDENBERGER und D. SAUER:
Stoffwechselveränderungen nach thermischen Verletzung
Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 70, 873-877 (1976)

(145) PORTE, D., Jr., A.L.GRABER, T.KUZUYA, R.H.WILLIAMS:
The Effect of Epinephrine on Immunreactive Insulin Levels in Man. J.Clin.Invest. 45, 228-236 (1966)

(146) POWANDA, M.C., Y.VILLARREAL, E.RODRIGUEZ, Jr., G.D. BRAXTON and C.R. KENNEDY:
Redistribution of Zinc within Burned and Burned and Infected Rats. Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 163, 296 - 304 (1980)

(147) PRASAD, A.S.:
Trace Elements and Iron in Human Metabolism.
New York, London, Plenum Publ. Corp. 1978

(148) PRUITT, B.A.:
Advances in Fluid Therapy and the Early Care of the Burn Patient. World J. Surg. 2, 139-150 (1978)

(149) QUARANTILLO, E.P.:
Effect of Supplemental Zinc on Wound Healing in Rats.
Am. J.Surg. 121, 661 - 664 (1971)

(150) REDSHAW, J.C.:
An Effect of Dexamethasone on Glykogen Metabolism in Hepatocyte Cultures. FEBS Letters 119,165-168(1980)

(151) REHN,J. und M.J.WHITELAW:
Die Verbrennungsbehandlung mit ACTH und Cortison.
Langenbecks Arch. u. Dtsch.Z.Chir. 274, 175 - 189(1953)

(152) REULEN, H.J., A. HADJIMOS and K.SCHÜRMANN:
The Effect of Dexamethason on Water and Electrolyte Content and on RCBF in Perifocal Brain Edema in Man.
In: REULEN, H.J. and K. SCHÜRMANN (Ed.): Steroide and Brain Edema. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972

(153) REULEN, H.J., U. STEUDE, W.BRENDEL und F.MEDZIHRADSKY:
Elektrolyt- und Metabolitkonzentrationen im Gehirn nach normovolämischer Drucksenkung. Z.ges.exp.Med. 146, 241 - 260 (1968)

(154) ROBINSON, K.M. and H.I. MILLER:
Free Fatty Acid Kinetics after Burn Shockin Guinea Pigs. Circulatory Shock 8, 1 - 7 (1981)

(155) RUSH, B.F.:
Shock and Metabolism. Surg. Gynecol. Obstet. 138, 215 - 217 (1974)

(156) SACHS, L.:
Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978

(157) SAWCHUK, R.J. and T.S. RECTOR:
Drug Kinetics in Burn Patients. Clin. Pharmacokin. 5, 548 - 556 (1980)

(158) SCHICK. G.:
Verhalten von Beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat und der Serumcholinesterase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100° C und 25° C. Tübingen: Med.Diss. 1975

(159) SCHMIDT, K., J. SCHOELMERICH, B. KREMER, W.HELLER und L. KOSLOWSKI:
Studies on the Structure and Biological Effects of Pyrotoxine purified from Burned Skin. World J.Surg. 3, 361 - 365 (1979)

(160) SCHOELMERICH, J., B. KREMER, K.SCHMIDT, H.SETYADHARMA, I.E. RICHTER und G.A. SCHOENENBERGER:
Isolierte Rattenleberzellen unter dem Einfluß eines toxischen Faktors aus verbrannter menschlicher und tierischer Haut. Langenbecks Arch.Chir. 350, 151 - 163 (1980)

(161) SCHOELMERICH, J., K.SCHMIDT, B. KREMER, V. HAGMEIER, H.MASTARI und S. HERMAWAN:
Leberstoffwechselveränderungen nach standardisierter Hautverbrennung und intraperitonealer Injektion eines aus verbrannter Mäusehaut isolierten Verbrennungstoxins. Versuche an der isoliert perfundierten Rattenleber. Chir.Forum Exp.Klin. Forsch. 1977,140-144

(162) SCHOENENBERGER, G.A., M. ALLGÖWER,B. KREMER und K. STÄDTLER:
Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit. Chirurg 47, 582 - 588 (1976)

(163) SCHOLZ, H. und H. MEYER:
Untersuchungen zur Pathogenese der hypomagnesämischen Tetanie. VI. Veränderungen im zerebralen Kohlenhydratstoffwechsel während des Magnesiummangels beim Schaf. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 83, 302 - 395 (1976)

(164) SCHULZE, B. und H.KAFFARNIK:
Übersichten. Biochemische Grundlagen der gestörten Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes Mellitus. Klin. Wschr.48, 1147 - 1157 (1970)

(165) SCHUMER, W.:
Localization of the Energy Pathway Block in Shock. Surgery 64,55 - 59 (1968)

(166) SCHUMER, W. and J.C. KUKRAL:
Metabolism of Shock. Surgery 63, 630 - 636 (1968)

(167) SCHUMM,W.:
Das Verhalten von Metaboliten des Citratcyclus im Herzen der Ratte nach Verbrennung und Therapie mit Dexamethason (Arbeitstitel). Tübingen:Med.Diss. (in Vorb.)

(168) SEELING,W., F.W. AHNEFELD, W.DICK und L.FODOR:
Die biologische Bedeutung des Zinks. Anäthesist 24, 329 - 342 (1975)

(169) SHALIMOV, A.A., F.P. VOROBYEY, D.E. PEKARSI and T.G. GRIGOREVA:
Criteria, Principles and Results of the Treatment of Burn Disease. In: VRABEC, R., Z.KONICKOVA and J. MOSEROVA (Ed.): Basic Problems in Burns. New York, Heidelberg: Springer 1975, S. 106 - 112

(170) SIEGENTHALER, W. (Hg.):
Klinische Pathophysiologie. Stuttgart:Thieme 1979

(171) SIESJÖ, B.K. and N.N. ZWETNOW:
The Effect of Hypovolemic Hypotension on Extra- and Intracellular Acid-Base Parameters and Energy Metabolites in the Rat Brain. Acta Physiol. Scand. 79, 114 - 124 (1970)

(172) SMITH, A.L., H.J. SATTERTWHAITE and L. SOKOLOFF:
Induction of Brain D-(+)-ß-Hydroxybutyratedehydrogenase Activity by Fasting. Science 163, 79-81 (1969)

(173) STEPHENS, J.M., M.J. SULWAY and P.J. WATKINS:
Relationship of Blood Acetacetate and B-Hydroxybutyrate in Diabetes. Diabetes 20, 485 - 489 (1971)

(174) THOMAS, R., N. AIKAWA and J. F. BURKE:
Insulin Resistance in Peripheral Tissues after a Burn Injury. Surgery 86, 742 - 747 (1979)

(175) THOREN, L.:
Magnesium Metabolism. Progr. Surg. 9, 131 - 156 (1971)

(176) THRELFALL, C.J.:
Intermediatary Carbohydrate Metabolism in Injured Rat Livers in Relation to Heat Production. In: PORTER,R. and J. KNIGHT (Ed.): Energy Metabolism in Trauma. London: Churchill 1970. S. 127 - 144

(177) TOUILLON,C., U.BANSILLON, J.J. VALLON, A. BADINAUD et J.J. COMTET:
Etude des Taux Sériques et érythrocytaires du Zinc et du Cuivre chez le Brulé. Clin. Chim.Acta 63, 115 - 129 (1975)

(178) TRÄGER, L.:
Steroidhormone. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

(179) TSUEI, S.E., R.G. MORRE, J.J. ASHLEY and W.G. McBRIDE:
Disposition of Synthetic Glucocorticoids. I. Pharmacokinetics of Dexamthasone in Healthy Adults. J. Pharmacokin. Biopharm. 7, 249 - 264 (1979)

(180) TSURUFUJI, S., K. SUGIO and F. TAKEMASA:
The Role of Glucocorticoid Receptor and Gene Expression in the anti-inflammatory action of Dexamethasone. Nature 280, 408 - 410 (1979)

(181) ULMER, W.T., J. REHN, B.RASCHE und F. MÜLLER:
Entwicklung, Ursache und Bedeutung der hypoxischen Stoffwechsellage bei Verbrennungen. Klin. Wschr. 46, 945 - 953 (1968)

(182) VARMA, D.R. and S.MULAY:
Anti-inflammatory and ulcerogenic Effects and Pharmacokinetics of Dexamethasone in Protein Deficient Rats. J. Pharm. and Exp. Therapeutics 214, 197 - 202 (1980)

(183) VERAGUT, U.P.:
Metabolische Veränderungen im Schock. Verh. dtsch. Ges. inn.Med. 77, 1239 - 1243 (1971)

(184) WACHTEL, T.L., J.M. SHUCK, D. SCHADE, R.P. EATON and L.W. SHUCK:
Hyperglucagonemia and Hepatic Ketogenesis in Burned Swine. J. of Trauma 18, 248 - 253 (1978)

(185) WENZEL, N.W.:
Verhalten von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat und Magnesium im Gehirn nach einem kontrollierten Verbrennungstrauma und ihre Beeinflussung durch eine Behandlung mit Dexamethason in der Schockphase. Tübingen: Med. Diss. (in Vorb.)

(186) WILLIAMSON, D.H., P. LUND and H.A. KREBS:
The Redox State of Free Nicotinamid-Adenin -Dinucleotide in the Cytoplasma and the Mitochondria of Rat Liver. Biochem. J. 103, 514 - 527 (1967)

(187) WILLIAMSON, D.H., M.W. BATES, M.A. PAGE and H.A. KREBS:
Activities of Enzymes Involved in Acetoacetate Utilization in Adult Mammalian Tissues. Biochem. J. 121, 41 - 47 (1971)

(188) WILMORE, D.W.:
Carbohydrate Metabolism im Trauma. Clin.in Endocrinology and Metabolism 5, 731 - 745 (1976)

(189) WILMORE, D. and L.H. AULICK:
Metabolic Changes in Burned Patients. Surg. Clin.North Am. 58, 1173 - 1187 (1978)

(190) WILMORE, D.W., A.D. MASON and B.A. PRUITT:
Insulin Response to Glucose in Hypermetabolic Burn Patients. Ann. Surg. 183, 314 - 320 (1976)

(191) WILMORE, D.W., C.A. LINDSAY, J.A. MOYLAN, G.P. FALOONA, B.A. PRUITT and R.H. UNGER:
Hyperglucagonemia after Burns. Lancet 1974 I, 73-75

(192) WILSON, R.D., R.A. KELLY, D.L. TRABER and L.L. PRIANO:
Endotoxic Shock, a Comparison in the Experimental Model of the Anesthetic Effects. In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA (Ed.): Research in Burns. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971

(193) WINTERMANTEL, E. und W. HELLER:
Der Kohlenhydratstoffwechsel im Hirn- und Lebergewebe von Wistar-Ratten nach unilateraler Carotisligatur. Neurochirurgia 24, 115 - 118 (1981)

(194) WITHROW, C.D. and D.M. WOODBURY:
Some Aspects of the Pharmacology of Adrenal Steroids and the Central Nervous System. In: REULEN, H.J., and K. SCHÜRMANN (Ed.): Steroids and Brain Edema. Berlin, Heidelberg, New York:Springer 1972, S. 41 - 56

(195) WOLFF, H.D.:
Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels. Klin. Wschr. 34, 409 - 418 (1956)

(196) YAMADA, S., P.S. OTTO, D.L. KENNEDY and T.F. WHAYNE:
The Effects of Dexamethasone on Metabolic Acticity of Hepatocytes in Primary Monolayer Culture. in vitro 16, 559 - 570 (1980)

(197) ZAETS, T.L. and I.M. NOSOVA:
Enzyme Activity in the Organs of Animals with Burn Shock. Bull.exp. Biol. Med.75, 1179 - 1180 (1973)

(198) ZAWACKI, B.E., K.W. SPITZER, A.D. MASON and L.A. JOHNS:
Does Increased Evaporative Water Loss Cause Hypermetabolism in Burned Patients? Ann.Surg.171,236-240 (1970)

(199) ZELLNER, P.R.:
Erstversorgung und -behandlung von Verbrennungen. Chirurg. 47, 589 - 594 (1976)

(200) ZIEGLER, C. und G. DRESSLER:
Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit. Zschr. Ärztl. Fortbild. 65, 62-67 (1971)

(201) ZIMMERMANN, W.E.:
Hypoxie und Gewebestoffwechsel. Anaesthesist 13, 122 - 127 (1964)

Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik der Universität Tübingen, Herrn Prof. Dr. Koslowski, für die Überlassung des Themas.

Besonders verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. Heller, der die Untersuchung über den gesamten Zeitraum betreute. Für die Diskussion der Probleme von Organentnahme, den Methoden der Metabolitbestimmung im Labor, sowie bei der Suche nach Literatur stellte er immer seine Zeit zur Verfügung.

Zu danken ist auch den Damen des Labors der Chirurgischen Universitätsklinik für die Anleitung im Umgang mit den Laborgeräten, sowie für die Erlaubnis, ihre Kaffeemaschine benützen zu dürfen.

Herrn Schubring vom EDV-Zentrum der Universität gilt besonderer Dank für die Geduld, mit der er die Auswertung der Ergebnisse betreute und die Anwendbarkeit der Tests diskutierte.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1951 wurde ich, Ernst Jürgen Sattler, als Sohn des Ernst Hermann Sattler, Kaufmann, und der Elsa Sattler, Putzmachermeisterin, in Backnang geboren.

Von 1958 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Sulzbach/Murr, das folgende Jahr in Backnang. Im Frühjahr 1962 trat ich in das Gymnasium Backnang ein und legte dort 1970 die Reifeprüfung ab (Scheffel-Preis).

Von 1970 bis zum Frühjahr 1972 arbeitete ich während des Zivildienstes in der chirurgischen Ambulanz des Kreiskrankenhauses Schorndorf.

Danach Beginn des Studiums der Kunstgeschichte, Philosophie und Geschichte an der Universität Heidelberg. Wechsel an die Universität Tübingen im Sommersemester 1974. Zwischenprüfung in Kunstgeschichte und Philosophie im selben Semester.

Im Frühjahr 1977 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hohenheim, Wechsel an die Universität Tübingen im folgenden Jahr. Physikum im Frühjahr 1979 in Tübingen, erster Teil der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1980, zweiter Teil im Frühjahr 1982, ebenfalls in Tübingen.

Famulaturen in der Praxis von Dr. med. Dilger in Herrenberg, in der Inneren Abteilung der Filderklinik (Filderstadt-Bonlanden) und am Lakeside Medical Centre in Kandy, Sri Lanka.

Praktisches Jahr vom 19. April 1982 bis zum 20. März 1983 im Bürgerhospital Stuttgart (Innere Medizin und Psychiatrie) und in der chirurgischen Klinik Feuerbach. Dritter Teil der ärztlichen Prüfung am 7. April 1983 (schriftlich) und am 21. April 1983 (mündlich).